



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV FYZIKÁLNÍ A SPOTŘEBNÍ CHEMIE

INSTITUTE OF PHYSICAL AND APPLIED CHEMISTRY

**PŘÍPRAVA A VLASTNOSTI AGAROSOVÉHO HYDROGELU
S MICELÁRNÍMI DOMÉNYMI**

PREPARATION AND PROPERTIES OF AGAROSE HYDROGEL WITH MICELLAR DOMAINS

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Alica Sapárová

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.

BRNO 2017

Zadání diplomové práce

Číslo práce: FCH-DIP0989/2016
Ústav: Ústav fyzikální a spotřební chemie
Studentka: **Bc. Alica Sapárová**
Studijní program: Chemie pro medicínské aplikace
Studijní obor: Chemie pro medicínské aplikace
Vedoucí práce: **prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.**
Akademický rok: 2016/17

Název diplomové práce:

Příprava a vlastnosti agarosového hydrogelu s micelárními doménami

Zadání diplomové práce:

1. Rešerše na téma příprava a využití hydrogelů obsahujících micely tenzidů.
2. Návrh přípravy a charakterizace hydrogelu z agarosu a vhodného vybraného tenzidu. Zahrnout i výběr a použití alespoň jedné modelové hydrofobní sloučeniny a prozkoumání její solubilizace v připraveném materiálu.
3. Realizovat experimenty navržené v předchozím bodě, pozornost věnovat zejména uvolňování solubilizátu do vodného prostředí.
4. Vyhodnotit získané výsledky, zejména z hlediska využití připraveného materiálu jako nosiče hydrofobních látek.

Termín odevzdání diplomové práce: 5.5.2017

Diplomová práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu. Toto zadání je součástí diplomové práce.

Bc. Alica Sapárová
student(ka)

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
vedoucí práce

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
vedoucí ústavu

V Brně dne 31.1.2017

prof. Ing. Martin Weiter, Ph.D.
děkan

ABSTRAKT

V tejto diplomovej práci bol skúmaný systém agarózových hydrogélů s micelárnymi doménami. Pre prípravu hydrogélůvých matric bol použitý polysacharid agaróza. Ako tenzid bol zvolený katiónový Septonex. Štúdium uvoľňovania solubilizátu z matrice agarózových hydrogélů bolo vykonané pomocou hydrofóbného farbiva Sudánu III, z dôvodu získania modelového systému solubilizovaných liečiv, ktoré môžu byť tiež hydrofóbného charakteru. Sudán III bol solubilizovaný pomocou micel tenzidu. Následne bol tento micelárny vodný roztok s rozpusteným farbivom použitý k príprave agarózového hydrogélů. Celý systém bol pripravovaný v prostrediach deionizovanej vody a fyziologického roztoku. Pomocou metódy UV-VIS spektrofotometrie bolo študované postupné uvoľňovanie farbiva do prostredia deionizovanej vody a fyziologického roztoku po dobu 22 dní. Bolo zistené, že po 14 dňoch došlo ku klesaniu koncentrácií uvoľňujúceho sa farbiva do prostredia deionizovanej vody. Príčinou je, že po 14 a 22 dňoch dochádzalo k miernej degradácii gélov, čo bolo zistené pomocou metódy reológie. Pomocou metódy reológie bolo tiež zistené, že Septonex nemá vplyv na proces tvorby gélu.

ABSTRACT

This diploma thesis was focused on the system of agarose hydrogels with micellar domains. Polysaccharide agarose was used for the preparation of hydrogel matrices. Septonex was chosen as a surfactant. The release of solubilizate from the agarose hydrogel matrix was studied with a hydrophobic dye Sudan III in order to obtain a model system of hydrophobic solubilized drugs. Sudan III was solubilized via surfactant's micels. Subsequently, this micellar aqueous solution with the dissolved dye was used to prepare the agarose hydrogel. The system was prepared in the environment of deionized water and physiologic solution. The gradual release of the dye into deionized water and physiologic solution was studied for 22 days using the UV-VIS spectrophotometry method. It was found that after 14 days the concentration of the releasing dyes into the deionized water was decreased. The cause is that after 14 and 22 days there was a slight degradation of gels, which was detected using the rheology method. Using the rheology method it was also found that Septonex does not affect the gel formation process.

KLÚČOVÉ SLOVA:

Hydrogél, agaróza, micely, solubilizácia, UV-VIS, reológia, synerezia

KEY WORDS:

Hydrogel, agarose, micelles, solubilization, UV-VIS, rheology, syneresis

SAPÁROVÁ, A. *Příprava a vlastnosti agarosového hydrogelu s micelárními doménami*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2017. 63 s. Vedoucí diplomové práce prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc..

PREHLÁSENIE:

Prehlasujem, že som túto diplomovú prácu vypracovala samostatne a že všetky použité literárne zdroje som citovala správne a úplne. Diplomová práca je z hľadiska obsahu majetkom Fakulty chemickej VUT v Brne a môže byť využitá ku komerčným účelom len so súhlasom vedúceho diplomovej práce a dekana FCH VUT.

.....
podpis študenta

Podakovanie:

Chcela by som veľmi pekne poďakovať vedúcemu mojej diplomovej práce, prof. Ing. Miloslavovi Pekařovi, CSc., za jeho odborné vedenie, cenné rady, ochotnú spoluprácu a pripomienky v priebehu celej práce. Ďalej by som chcela poďakovať konzultantke Ing. Tereze Pilgrovej za obetavú spoluprácu, kreatívne rady, za jej trpezlivosť pri diskutovaní výsledkov a predovšetkým za jej čas, ktorý mi venovala pri konzultáciách. Poďakovanie patrí tiež Ing. Jiřímu Smilkovi, Ph.D. za ochotnú spoluprácu, užitočné rady a predanie znalostí pri osvojovaní metódy reológie. V neposlednom rade chcem tiež poďakovať mojej rodine a priateľom za podporu pri štúdiu.

OBSAH:

1	ÚVOD	7
2	TEORETICKÁ ČASŤ	8
2.1	Disperzné systémy	8
2.1.1	Koloidné disperzie	9
2.2	Gély – charakteristika	10
2.2.1	Vznik gélu	10
2.2.2	Rozdelenie gélov	10
2.2.3	Vlastnosti gélov	11
2.2.4	Využitie gélov	11
2.2.5	Hydrogély	12
2.2.6	Hydrogély na báze interakcii polyelektrolyt – tenzid.....	13
2.2.7	Agaróza.....	14
2.3	Tenzidy	16
2.3.1	Tvorba micel.....	16
2.3.2	Kritická micelárna koncentrácia	18
2.3.3	Tvar micel.....	18
2.3.4	Solubilizácia	19
2.3.5	Katiónový tenzid – Septonex.....	21
2.4	Reológia.....	22
2.4.1	Viskoelasticita	24
2.5	Difúzia	25
2.6	UV-VIS spektrofotometria	26
3	SÚČASNÝ STAV RIEŠENEJ PROBLEMATIKY	28
4	EXPERIMENTÁLNA ČASŤ	31
4.1	Materiál.....	31
4.1.1	Použité chemikálie.....	31
4.1.2	Použité prístroje a zariadenia.....	31
4.2	Príprava zásobných roztokov	31
4.2.1	Príprava zásobného roztoku farbiva Sudánu III pre kalibračnú priamku..	31
4.2.2	Príprava zásobného roztoku NaCl	32

4.2.3	Príprava zásobných roztokov Septonexu.....	32
4.3	Príprava vzoriek.....	32
4.3.1	Príprava vzoriek pre stanovenie kalibračnej priamky	32
4.3.2	Príprava hydrogélů na báze agaróza – Septonex v deionizovanej vode pre meranie absorbancie prejdeného farbiva	32
4.3.3	Príprava hydrogélů na báze agaróza – Septonex vo fyziologickom roztoku pre meranie absorbancie prejdeného farbiva	32
4.3.4	Príprava hydrogélů agarózy pre reológiu a stanovenie vplyvu Septonexu na proces gelácie.....	33
4.3.5	Príprava hydrogélů agarózy pre sledovanie starnutia hydrogélů.....	33
4.4	Meranie a vyhodnotenie údajov.....	33
4.4.1	UV-VIS spektrofotometria	33
4.4.2	Reologické meranie	34
5	VÝSLEDKY A DISKUSIA.....	36
5.1	UV-VIS spektrofotometria	36
5.1.1	Stanovenie kalibračnej priamky Sudánu III	36
5.1.2	Sledovanie postupného uvoľňovania farbiva Sudánu III z hydrogélovej matrice do prostredia deionizovanej vody.....	37
5.1.3	Sledovanie postupného uvoľňovania farbiva Sudánu III z hydrogélovej matrice do prostredia fyziologického roztoku	39
5.2	Reológia.....	42
5.2.1	Štúdium vplyvu Septonexu na proces gelácie	42
5.2.2	Sledovanie starnutia agarózových hydrogélů	51
6	ZÁVER	55
7	ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	57
8	ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK A SYMBOLOV	63
8.1	Použité skratky.....	63
8.2	Použité symboly.....	63

1 ÚVOD

V súčasnej dobe je na trhu okolo 70 % liekov s nízkou rozpustnosťou vo vode. Riešenie problému rozpustnosti je považované za vedúcu výzvu vo vývoji liečiv. Preto sú nosiče liečiv stále viac študované v kontextu vývoja nových terapeutických systémov pre liečbu mnohých typov ochorení. Tieto nosiče by mali predovšetkým umožniť predĺženú cirkuláciu účinných látok v krvnom riečisku, riadenú aktiváciu a účinok selektívne zameraný na ciele tkanivo, súbor buniek (napr. nádor) alebo jednotlivú bunku. Bola vyvinutá celá rada typov nosičov, založených na rozpustných polyméroch, lipozómoch, nanočasticách a polymérnych micelách. Najväčšia pozornosť sa zameriava na vývoj nosičov cytostatik pre liečbu rakovinového bujnenia. Látky schopné interakcie s hydrofóbnymi aj hydrofilnými látkami sú povrchovo aktívne látky, tenzidy. Tie vo vodnom prostredí pri určitej koncentrácii vytvárajú micely s hydrofóbnym jadrom. Vo vodnom prostredí micely zaistia rozpustnosť hydrofóbných liečiv. Avšak aby sa zabránilo vedľajším nežiaducim účinkom, že dávky cytotoxického liečiva potrebné pre dosiahnutie úplného terapeutického účinku sú príliš vysoké, tak najväčšia snaha je v použití hydrogélů. V súčasnej dobe vzbudzujú hydrogély veľký záujem vedcov s ohľadom na ich jedinečné vlastnosti súvisiace s uplatnením v biomedicínskych a farmakologických aplikáciách. Tento nosič by mal zaručiť predĺženú cirkuláciu liečiva v obehu. Hydrogély vďaka svojej špecifickej štruktúre uvoľňujú liečivá pomaly a postupne. Pórovitosť gélov tiež umožňuje prestupu kyslíku a živín. Ako jeden z vhodných uchádzačov na post nosiča sa javí agaróza. Agaróza je biokompatibilný materiál, ktorý je do istej miery inertný. Avšak je vysoko hydrofilného charakteru, preto je potreba prítomnosti už spomínaných micel, ktoré zaistia rozpustnosť hydrofóbného liečiva [1, 2].

Táto diplomová práca sa zaoberá výskumom gélov na báze agaróza-Septonex, hlavne štúdiom uvoľňovania zapuzdreného farbiva v micelách z matrice agarózových hydrogélů do prostredia deionizovanej vody a fyziologického roztoku v čase. Ako model hydrofóbného liečiva bolo použité hydrofóbné farbivo Sudán III, ktoré bolo solubilizované micelami. Množstvo rozpusteného farbiva bolo sledované v čase pomocou UV-VIS spektrofotometru. Použitím reologických metód bola vykonaná základná charakteristika gélov a bol študovaný aj vplyv Septonexu na proces tvorby gélu. Metódou reológie bolo taktiež sledované starnutie agarózových hydrogélů v čase. Cieľom práce bolo poskytnúť základné informácie a charakteristiku o tomto systéme s ohľadom na ich využitie v cielej distribúcii liečiv.

2 TEORETICKÁ ČASŤ

2.1 Disperzné systémy

Disperzné systémy môžeme definovať ako systémy tvorené minimálne dvoma zložkami. Každá disperzný sústava obsahuje disperzný podiel, ktorý je rozptýlený v disperznom prostredí. Disperzné prostredie predstavuje spojité kontinuum. Obecné platí, že disperzný podiel a disperzné prostredie sú dve chemicky odlišné zložky.

Tieto systémy sú delené podľa veľkosti častíc, počtu fázy, tvaru častíc alebo podľa interakcií medzi disperznými časticami a disperzným prostredím.

Podľa počtu fázy systému sa disperzné systémy klasifikujú ako:

- homogenné – disperzný podiel aj disperzné prostredie tvorí jednu fázu
- heterogenné – disperzný podiel je od disperzného prostredia oddelený medzifázovým rozhraním

Podľa veľkosti disperzného podielu sú disperzné sústavy rozdelené na:

- hrubo disperzné sústavy – $d > 10^{-6} \text{ m}$
- koloidné disperzné sústavy – $10^{-9} \text{ m} < d < 10^{-6} \text{ m}$
- analytické disperzné sústavy – $d < 10^{-9} \text{ m}$ (pravé roztoky)

Podľa rozdelenia veľkosti častíc disperzného podielu:

- monodisperzné – všetky častice majú približne rovnakú veľkosť
- paucidisperzné – systémy obsahujú niekoľko veľkostných frakcií častíc
- polydisperzné – disperzné sústavy obsahujú častice o mnohých rôznych veľkostiach

Podľa tvaru častíc sú disperzné systémy klasifikované ako:

- globulárne disperzné sústavy – s izometrickými časticami
- laminárne disperzné sústavy – s anizometrickými časticami, ich jeden rozmer je radovo menší než ostatné rozmery
- fibrilárne disperzné sústavy – s anizometrickými časticami, ich rozmer je radovo väčší než ostatné rozmery.

Podľa skupenstva disperzného prostredia a disperzného podielu bývajú disperzné sústavy rozdelené podľa Tab. 1 [3, 4, 5].

Tab. 1: Delenie disperzných sústav podľa skupenstva disperzného prostredia [3]

Disperzné prostredie	Disperzný podiel	Disperzia	
		koloidné	hrubé
plynné	plynný	-	-
	kvapalný	aerosoly (hmly)	dážď, hmly
	tuhý	aerosoly (dymy)	prach, dymy
kvapalné	plynný	peny	bubliny, peny
	kvapalný	emulzie	emulzie
	tuhý	lyosoly	suspenzie
tuhé	plynný	tuhé peny	tuhé peny, minerály s uzavretými plyny
	kvapalný	tuhé emulzie	tuhé emulzie, minerály s uzavretými kvapôčkami
	tuhý	tuhé soly	Tuhé zmesi, eutektika

2.1.1 Koloidné disperzie

Koloidné sústavy predstavujú heterogénny disperzný systém, v ktorom je disperzný podiel veľmi jemne rozptýlený v disperznom prostredí. Veľkosť disperzného podielu je v rozmedzí 1 – 500 (1000) nm. Takýto systém sa už nechová ako pravý roztok, ale tiež sa so svojimi vlastnosťami odlišuje od hrubých disperzií, kde veľkosť rozptýlených častíc dosahuje obvykle rozmerov pozorovateľných okom. Disperzný podiel u koloidných sústav sa dá pozorovať pod elektrónovým mikroskopom, prípadne ultramikroskopom (dá sa pozorovať samotný Brownov pohyb disperzných častíc). Koloidné disperzné systémy môžu byť pripravené buď z pravých roztokov kondenzáciou alebo z veľkých častíc dispergáciou. Koloidy sú oproti pravým roztokom termodynamicky nestále, a preto samovoľne zanikajú. Všetky koloidné sústavy majú schopnosť rozptyľovať svetlo. Rozptyl svetla na disperznom podiele koloidných sústav sa nazýva Tyndallov jav. Vplyvom rozptylu sa lúč zviditeľní vo forme jasne žiariaceho kužela s vrcholom na strane vstupu svetla do systému. So zmenšovaním častíc rozptyl svetla klesá, takže Tyndallov kužel je v sústavách s veľmi malými časticami prakticky nepozorovateľný. Koloidné disperzné sústavy sa rozdeľujú podľa vzťahu disperzného prostredia k disperzným časticiam na lyofilné a lyofóbne. U lyofilných koloidov vzniká veľmi neostré fázové rozhranie medzi koloidnou časticou a disperzným prostredím (tvorba solvatačných obalov). Vo väčšine prípadov ide o reverzibilné disperzné sústavy. V prípade, že medzi koloidnými časticami a disperzným prostredím existuje ostro ohraničené fázové rozhranie, hovoríme o nevratných, lyofóbnych koloidoch. Akýkoľvek zásah do tohto systému (prídavok elektrolytu, zmena fyzikálnych podmienok a iné) môže viesť ku koagulácii a zániku

disperznej sústavy. Na vytvorenie tohto systému je potreba vynaložiť energiu (k vytvoreniu určitého fázového rozhrania) [6].

2.2 Gély – charakteristika

Koloidné disperzie tuhých látok v kvapalinách majú schopnosť vytvárať gély. Gély a proces gelácie majú veľký význam v lekárstve a v biológii, lebo organizmy živočíchov a rastlín sú tvorené hlavne gémi. Z hľadiska štruktúry je možné gély definovať ako systémy tvorené trojrozmernou sieťou, vytvárajúce súvislú štruktúru, ktorá prestupuje celým disperzným prostredím. Spojené teda nie je len disperzné prostredie, ale aj disperzný podiel. Disperzné častice nie sú schopné sa nezávisle pohybovať disperzným prostredím a môžu vykonávať iba vibračné pohyby. Sily, ktoré takto pútajú disperzné častice sú adhézne sily chemického alebo fyzikálneho charakteru. Aj keď je disperzné prostredie kvapalné, majú gély v dôsledku tohto usporiadania mechanické vlastnosti charakteristické pre tuhý stav. Odstránením disperzného prostredia (napr. vysušením gélu) vzniká systém, ktorý obsahuje len disperzný podiel xerogél [7].

2.2.1 Vznik gélu

K vzniku gélu, je v procese nazývanom gelácia, nutné vytvorenie dostatočného množstva spojov medzi lineárnymi reťazcami polyméru v roztoku. Tieto uzly môžu vznikať dvoma hlavnými spôsobmi, chemickou reakciou a pôsobením fyzikálnych síl. Podľa povahy týchto síl delíme gély na chemicky a fyzikálne sieťované gély. U fyzikálnych gélov prevládajú v uzlových oblastiach van der Waalsove sily, bipolárne sily, vodíkové mostíky, hydrofóbne interakcie, prípadne tu môže prísť k vzájomnému zauzleniu reťazcov. Chemické gély sú zosieťované pomocou kovalentných väzieb. Jedným zo spôsobov vzniku gélu je tiež napučaním z pevného stavu už existujúceho xerogélu po pridaní rozpúšťadla. Medzi faktory ovplyvňujúce proces gelácie patrí teplota, koncentrácia, pH či mechanické pôsobenie. Zvyšujúca sa teplota zvyčajne zabraňuje vzniku gélu z dôvodu väčšieho tepelného pohybu molekúl, a teda kratšieho trvania väzieb medzi segmentami. Rast koncentrácie tvorbu podporuje, rastie počet zrážok molekúl, čím sa zvyšuje aj počet vzniknutých väzieb v objemu gélu. PH má vplyv na geláciu amfotérnych polyelektrolytov, pričom prebieha gelácia najlepšie pri hodnote pH odpovedajúcej izoelektrolytickému bodu [4, 7, 8].

2.2.2 Rozdelenie gélov

Gély je možné rozdeliť z viacerých hľadísk. Najčastejšie ich klasifikujeme podľa ich chovania vo vysušenom stave (xerogélu).

Gély reverzibilné (vratné) pri vysušení znižujú svoj objem a dávajú kompaktné xerogély. Tie sú schopné prechádzať znova do pôvodného stavu prijímaním disperzného prostredia, tzv. napučením. Tieto vlastnosti vykazujú makromolekulárne gély.

Ireverzibilné (nevratné) gély majú vo vysušenom stave približne rovnaký objem ako mal pôvodný gél, xerogél je však porézny. Pri styku s disperzným prostredím sú síce schopné určité množstvo kvapaliny sorbovať, ale do pôvodného stavu sa tým nevracajú. Premena ireverzibilného gélu na xerogél je teda nevratná. Vznikajú gelatinizáciou lyofóbnych solí [7].

2.2.3 Vlastnosti gélov

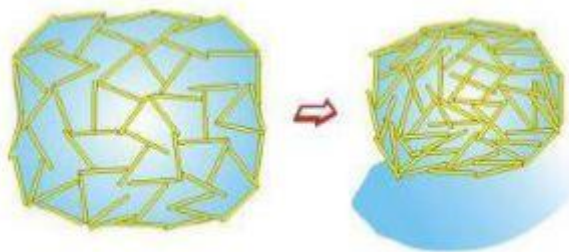
Mechanické vlastnosti sú charakteristické pre tuhé stavy aj keď je disperzné prostredie kvapalina. Gél je schopný odolávať dotyčnicovému napätiu až do určitej hodnoty, pod ktorou sa chová ako elastické tuhé teleso. Hodnota tohto kritického napätia závisí na koncentrácií uzlov a ich pevnosti. Čím viac je väzieb medzi reťazcami polymérov, tým rigidnejší je vzniknutá priestorová sieť, naopak reverzibilné gély s kovalentnými väzbami, ktoré obsahujú malý počet uzlov sú značne elastické. Niektoré reverzibilné a ireverzibilné gély môžu vykazovať tixotropné vlastnosti. Prudkým pretrepaním týchto gélov môžu vznikať soly kvôli slabým silám medzi jednotlivými uzlami gélov. Ukludnením solu dochádza k spätnému vzniku nového gélu. Opakom tixotropie je reopexia, je to menej častý jav. Dochádza tu k rastu viskozity kvapaliny za konštantnej šmykovej rýchlosti [5, 7, 9].

Elektrická vodivosť a difuzivita

Elektrická vodivosť a disociované nízkomolekulárne elektrolyty sú obsadené v disperznom prostredí gélu a majú rovnaké hodnoty ako v pôvodnom solu, z ktorého gél vznikol. Malé molekuly a ióny rozpustených látok sa pohybujú v disperznom prostredí v medzisieťových priestoroch rovnakou rýchlosťou ako v solu. Vďaka sieťovej štruktúre nie je ovplyvnená difuzivita nízkomolekulárnych látok prúdením ani tepelnými konvekciami [5, 7].

Starnutie gélu

Gély spojené kovalentnými väzbami vykazujú elastické vlastnosti. V jednotke objemu sa ich kovalentné väzby vyskytujú v malom množstve. Ak dôjde k zvýšeniu ich počtu v jednotke objemu, tak sa zmenší možnosť zmeny ich tvaru. U novo vzniknutých gélov prebieha rada samovoľných javov, pretože tieto systémy nie sú v termodynamickej rovnováhe. Tomuto deju hovoríme starnutie, synerezia (Obr. 1). V procese starnutia rastie počet styčných bodov a sieťovaná štruktúra sa zmršťuje a s ňou celý gél. Časť pôvodne prítomnej kvapaliny je vytlačovaná a oddelí sa od gélu. Synerezia je podporovaná zvýšením teploty a u viacerých gélov prídavkom elektrolytu [7, 10, 11].



Obr. 1: Proces synerezie [12]

2.2.4 Využitie gélov

Gély nachádzajú vďaka svojim vlastnostiam uplatnenie v celej rade priemyselných odvetví ako napríklad pri výrobe vlákien, lepidiel, kontaktných šošoviek. Tiež sa používajú v potravinárskom či pekárenskom priemysle, kde slúžia ako želatínujúce látky, zahusťovadla alebo ako stabilizačné peny. V kozmetike sú gélové prípravky obľúbené pre svoju dobrú

roztierateľnosť na koži. Pri kontakte s pokožkou sa veľmi dobre vstrebávajú, odparovanie vody ochladzuje povrch a pôsobí protizápalovo. V súčasnej dobe však majú najväčší potenciál v oblasti tkanivového inžinierstva, hojenia rán a cielenej distribúcie liečiv. Degradačné vlastnosti a ich schopnosť cielene uvoľňovať liečivá sú veľmi dobre modulovateľné. Príkladom môžu byť hydrogély citlivé na odpovedajúce fyzikálne podnety ako napríklad teplota, pH, či svetlo. Inkorporovanie aktívnej látky do hydrogélového nosiču umožňuje jej transport cez dlhé vzdialenosti za súčasného riadeného uvoľňovania [13, 14, 15].

Farmácia využíva teda hydrogély na prípravu gélových kapsúl, ale samozrejme majú gély radu ďalších využití. Za týmito obormi nezaostáva ani stavebný priemysel, kde sa využívajú gély v poréznych membránach, izolačných penách alebo ochranných fóliách [10, 16, 17].

2.2.5 Hydrogély

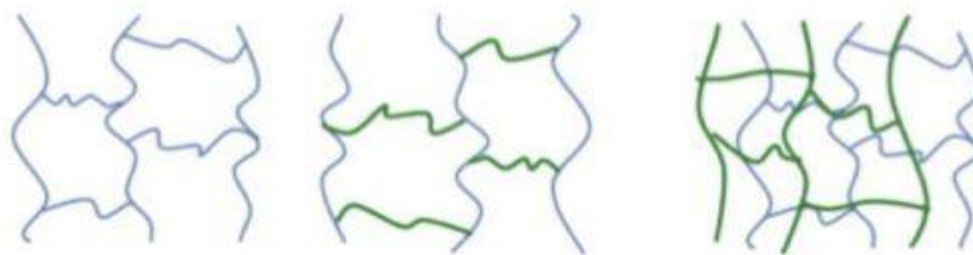
Hydrogély sú charakterizované ako zosietené polymérne materiály absorbujúce veľké množstvo vody bez rozpúšťania. Schopnosť zadržiavať vodu robí hydrogély materiálom s unikátnymi vlastnosťami. Za túto ich schopnosť sú zodpovedné hydrofilné funkčné skupiny pripojené k hlavnému polymérnemu reťazcu a za ich odolnosť voči rozpúšťaniu sú zodpovedné väzby medzi reťazcami siete. Funkčné skupiny obsadené na reťazci siete môžu byť napríklad hydroxylové (-OH), karboxylové (-COOH), amidické (-CONH) alebo sulfonické (-SO₃H). Reťazce v gélu sú vzájomne prepojené a vytvárajú jednu makroskopickú molekulu. Voda vnútri hydrogélmu umožňuje voľnú difúziu niektorých rozpustených molekúl, zatiaľ čo polymér slúži ako hmota držiaca vodu pohromade. Hydrogél má vlastnosti kvapaliny aj pevnej látky, ktoré sú príčinou mnohých zaujímavých vlastností, ktoré nemá čistá kvapalina ani pevná látka. Hydrogély sa prejavujú radikálnymi zmenami objemu v reakcii na špecifické vonkajšie podnety, ako je teplota, kvalita rozpúšťadla, pH, elektrické pole atď. [18].

Hydrogély teda popisujú trojrozmernú sieťovitú štruktúru získanú zo syntetického alebo prírodného polyméru, ktoré môžu absorbovať a udržiavať veľké množstvo vody. Hydrogély pripravené z prírodných materiálov nachádzajú veľké uplatnenie v medicíne vďaka svojej biokompatibilite, netoxicity a biodegradabilite. Obecné delenie hydrogélmu je typicky na chemické a fyzikálne. Chemické hydrogély sú tiež označované ako permanentné, pretože vodíková väzba je tu nahradená silnejšou a stabilnejšou kovalentnou väzbou a jej štruktúra je tvorená pevnou chemickou väzbou. Kovalentná štruktúra gélu sa nemôže rozpúšťať, iba pohlcuje kvapalinu, takže napučiava. Fyzikálne hydrogély sú zosieťované pomocou slabších fyzikálnych interakcií medzi makromolekulárnymi reťazcami a pomocou sekundárnych síl, ako sú iónové interakcie alebo vodíkové väzby [19].

Voda je hlavnou zložkou hydrogélmu, pretože vyplní miesto medzi makromolekulami a môže dosahovať viac ako 90 % hmotnosti gélu. Po kontakte s vodou sú ako prvé hydratované polárne hydrofilné skupiny, ako sú vodíkové mostíky alebo iónové interakcie a je absorbovaná tzv. primárne viazaná voda. Výsledkom tohto procesu je zväčšenie siete, reťazce sa začínajú rozpínať a dochádza k odkrytiu hydrofóbnych skupín. Tieto hydrofóbne skupiny potom interagujú s molekulami vody a dochádza tak k absorpcii sekundárne viazanej

vody. Primárne a sekundárne viazaná voda sa označuje ako celková viazaná voda. Dochádza ešte k absorpcii tzv. dodatočnej vody v dôsledku hnacej osmotickej sily, ktorá vyplňuje medzisieťový priestor, spôsobuje rozširovanie pórov a dutín a označuje sa ako voľná voda [19, 20].

Sú známe tri hlavné typy hydrogélů (Obr. 2). Homopolymérne hydrogély sú tvorené jedným typom polyméru. Multipolymérne hydrogély sú tvorené polymérnou sieťou, ktorá je zložená z dvoch alebo viacerých vzájomne zosietených typov polymérov. Interpenetrujúca polymérna sieť obsahuje dve alebo viac sietí, ktoré sú v molekulárnom meradle aspoň čiastočne prepletené, ale nie sú spojené kovalentnými väzbami [21].



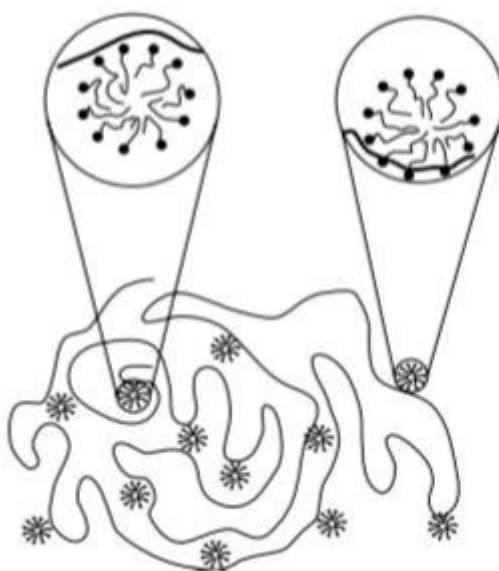
Obr. 2: Homopolymérna, multipolymérna a interpenetrujúca polymérna sieť [20]

2.2.6 Hydrogély na báze interakcií polyelektrolyt – tenzid

Hydrogél je materiál, ktorý vykazuje schopnosť zväčšovať svoj objem vo vode alebo biologickej tekutine a udržať si významnú časť vody v rámci svojej štruktúry, čo ho robí podobným živým tkanivám. Hydrofilné povrchy hydrogélů majú nízke povrchové energie pri kontakte s telesnou tekutinou, čo im dáva dobrú biokompatibilitu, a preto hydrogély vzbudzujú v poslednej dobe záujem ako nosiče liečiv a umelých tkanív. Hydrogély sa udržia v roztoku pomocou prítomnosti radikálov alebo vďaka chemickému alebo fyzikálnemu zosieťovaniu reťazcov. Sieťovanie pomocou radikálov síce poskytuje vysokú kvalitu väzby, ale je tu stále možnosť radikálového zbytku v hydrogélů. Chemické sieťovanie poskytuje pevnú kovalentnú väzbu tvorenú medzi rôznymi druhmi polymérneho reťazca, ale vznik tejto väzby vyžaduje prítomnosť toxických látok, preto sú tieto väzby nepriaznivé pre biologické aplikácie. Použitím fyzikálneho zosieťovania čiže nekovalentných interakcií sa vyhneme použitiu radikálového alebo toxického spôsobu sieťovania. Takže sa javí ako vhodné pre využitie pre medicínske aplikácie. Takýmto spôsobom sa dajú pripraviť hydrogély na báze polyelektrolytov [22, 23, 24].

Problematikou interakcií medzi polyelektrolytom a tenzidom sa zabývalo veľa vedcov a stále zostáva mnoho štúdií v záujme. Väzba vytvorená medzi tenzidom a polyelektrolytom je založená na elektrostatických interakciách. Systémy polyelektrolyt – tenzid rovnakého náboja vykazujú slabú interakciu, ale ak je ich náboj opačný, tak sa vytvorí pomerne silná väzba. Interakcie medzi polyelektrolytmí a tenzidmi vedú k tvorbe klastrov podobných micelám. Klastry sú naviazané na reťazec polyméru a svojím tvarom táto štruktúra pripomína

perlový náhrdelník (Obr. 3). Micely pripomínajú svojim guľovitým tvarom perly a sú pospájané reťazcom polyméru. Vďaka elektrostatickým interakciám je zachovaná biokompatibilita a biodegradabilita východiskových látok tvoriacich systém. Tento systém vytvorený na základe interakcie polyelektrolyt – tenzid predstavuje jednu z variant ako by mohol vyzerat' nosičový systém pre cieleň transport liečiv. Štruktúra tenzidu umožňuje naviazať sa na polyelektrolyt a zároveň solubilizovať hydrofóbne liečivo [25].

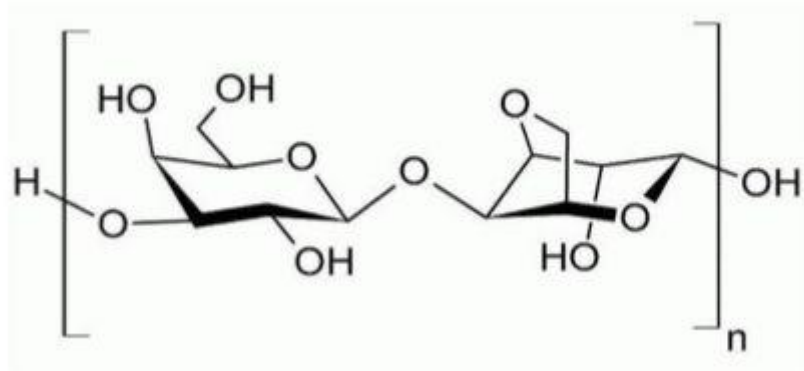


Obr. 3: Štruktúra perlového náhrdelníka [25]

2.2.7 Agaróza

Agaróza je lineárny polysacharid, ktorý je tvorený opakujúcimi sa jednotkami agarobiózy. V podstate sa jedná o disacharid tvorený z navzájom sa opakujúcich jednotiek galaktózy a 3,6 – anhydrogalaktózy (Obr. 4). Agaróza je vhodná ku štúdiu rady látok vďaka dobrej optickej priechodnosti [26].

Agaróza je biopolymérna látka syntetizovaná z červených morských rias typu Agarophyte, ktorá vo svojej bunkovej stene vytvára hydrokoloidnú formu agaru. Hydrogély na báze agarózy vykazujú tzv. termoreverzibilné vlastnosti. Je pomerne dobre rozpustná vo vodnom prostredí za zvýšenej teploty (približne pri 85 °C dochádza k rozpusteniu agarózy za vzniku solu). Pri teplote 30–35 °C môžu zostávať vo forme solu len niektoré typy agarózy [27]. Po ochladení agarózy dochádza ku zgelovaniu za vzniku polotuhej gélovej hmoty. Následným zahriatím nad teplotu topenia agarózy dochádza k spätnému vzniku solu. Tieto gély teda vykazujú hysterézne chovanie [28].



Obr. 4: Štruktúrny vzorec lineárneho polysacharidu – agaróza [29]

Štruktúra agarózy

Agaróza je kopolymér β -Dgalaktózy a 3,6-anhydro- α -L-galaktózy. Je nenabitá, ale môže obsahovať prímеси nabitých sulfátových alebo pyruvátových skupín [30, 31]. Lineárny polysacharid agarózy agreguje v zriedených roztokoch a vo fáze solu vytvárajú dlhé zväzky vlákien a pri tvorbe mikrogélovej fáze zostávajú tieto zväzky spojené pomocou slabých väzbových interakcií, vodíkových mostíkov [32]. Proces gelácie je úzko spojený so zmenou štruktúry agarózy, kedy dochádza k nárastu dvojitéh helikálnych štruktúr a následnému vzniku trojdimenzionálnych sietí. U agarózy rovnako ako u väčšiny gélov dochádza v dôsledku starnutiu gélu k znižovaniu jeho objemu, čo má za následok samovoľné vytlačovanie kvapaliny na povrch gélu [33].

Využitie agarózy

Agaróza je veľmi využívaná hlavne v biochémii a v analytickej chémii ako nosné médium pri procesoch elektroforézy. Agarózové hydrogély vykazujú dobrú vodivosť, ktorá je nevyhnutná pre gélovú elektroforézu. Pre separáciu rôzne veľkých molekúl je však dôležité zvoliť vhodnú koncentráciu gélu. Čím vyššia je koncentrácia agarózy, tým je menšia veľkosť pórov vo vnútri gélu a rýchlosť pohybu separovaných molekúl sa zníži. Agaróza môže byť použitá aj ako stacionárna fáza v gélovej permeačnej chromatografii [26]. Potenciálne využitie agarózových hydrogelov môže byť tiež v tkanivovom inžinierstve. To úzko súvisí s využitím agarózových gélov pre rast mikroorganizmov. Agaróza ako biokompatibilný materiál, ktorý je do istej miery inertný môže byť v budúcnosti využitá tiež pre rast ľudských tkanív, scaffoldov. Hydrogél poskytuje bunkám mechanickú oporu a prítomná voda je nevyhnutná pre rast buniek, či samotných tkanív [34, 35, 36]. V rôznych odvetviach priemyslu sa využívajú odlišné koncentrácie agarózových gélov. Zatiaľ čo v potravinárskom priemysle sú preferované agarózové hydrogély s nižšou koncentráciou, farmaceutický a mikrobiologický priemysel využíva skôr koncentrovanejšie gély, ktoré vykazujú vyššiu mechanickú odolnosť [37]. S použitím agarózy sa stretáme aj v oblasti fyzikálnej chémie. Ku štúdiu biopolymérov a rady ďalších látok možno využiť agarózových hydrogelov vhodných mechanických i optických vlastností. Nesmiernou výhodou pre použitie agarózy k tomuto účelu je nízka afinita k interakciám so študovanými látkami. Nedochádza tak

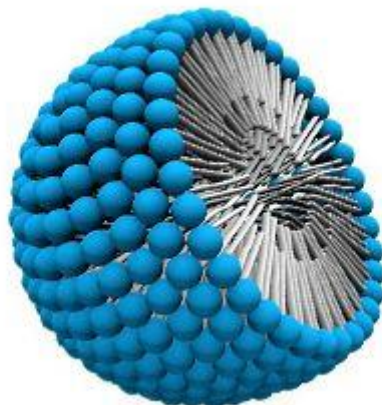
k ovplyvňovaniu samotných procesov, napríklad difúzie. Pomocou difúzných experimentov sa dá študovať reaktivita rôznych látok v hydrogélovej fáze [38].

2.3 Tenzidy

Tenzidy sú nízkomolekulárne povrchovo aktívne látky (PAL). Pri dosiahnutí danej koncentrácie (kritickej agregačnej, kritickej micelárnej koncentrácie) dochádza k asociácii molekúl týchto látok a vzniku koloidných častíc, micel. Vo vodnom prostredí sú micely guľovité, supramolekulárne, koloidné častice s hydrofilným plášťom a hydrofóbnym jadrom. Vznik micel je daný amfifilickou povahou. Jednotlivá molekula sa skladá zo skupiny, ktorá má veľkú afinitu k rozpúšťadlu a nazýva sa lyofilná (vo vode hydrofilná) a skupiny, ktoré sú v danom prostredí prakticky nerozpustné sa nazývajú lyofobné (vo vode hydrofóbne). Hydrofilná časť molekuly sa nazýva hlava a hydrofóbná chvost. Polárna časť molekuly je tvorená výrazne hydrofilnou skupinou (napr. – COOH). Nepochopiteľná časť molekuly je zvyčajne tvorená dlhým uhlíkovodíkovým reťazcom. Aby dochádzalo k tvorbe micel musí byť uhlíkovodíkový reťazec dostatočne dlhý. Povrchovo aktívne látky sa rozdeľujú podľa schopnosti disociovať vo vodnom prostredí na ionogenné (kationaktívne, aniónaktívne alebo amfotérne) a na neionogenné teda neutrálne [1]. U kationových PAL dochádza pri disociácii k tvorbe povrchovo aktívnych kationov. U väčšiny kationových PAL je hydrofilná časť molekuly tvorená dusíkatým atómom. Využívajú sa amíny, ale aj kvartérne dusíkaté báze, ktoré na rozdiel od amínov nie sú závislé na pH. Zástupcom kationových tensidov je napríklad cetyltrimetylamoniumbromid (CTAB) alebo karbethependeciniumbromid (Septonex). Aniónové PAL disociujú za vzniku povrchovo aktívnych aniónov. Najvýznamnejší predstavitelia sú karboxylové, sulfátové alebo fosforečnanové skupiny. Príkladom aniónového tensidu je dodecylsulfát sodný (SDS). Amfotérne tensidy obsahujú bázičku i kyslú funkčnú skupinu a vykazujú aniónovú i kationovú disociáciu. Ich náboj závisí na pH prostredia. Príkladom prírodných amfotérnych látok sú fosfolipidy, príkladom syntetických amfotérnych látok betainy. Neiónové PAL elektrolyticky nedisociujú. Ich molekuly sa zvyčajne skladajú z dlhého uhlíkovodíkoveho reťazca, zakončeného polárnou alebo neiónovou skupinou na konci. Najčastejšie ide o polyhydroxylové alebo polyéterové skupiny. Príkladom zástupcu tejto skupiny PAL môže byť alkohol etoxylát [39, 40].

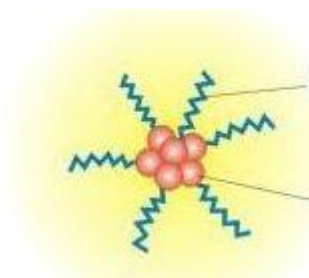
2.3.1 Tvorba micel

Charakteristickou vlastnosťou tensidov je ich schopnosť vytvárať v roztoku agregáty, micely, ktoré sa chovajú odlišne od voľných molekúl tensidov. Koncentrácia, po ktorej prekročení začína tvorba micel sa nazýva kritická micelárna koncentrácia tvorby micel (CMC). Je dôležitou charakteristikou povrchovo aktívnych látok. Štruktúra micel závisí na zvolenom prostredí. V polárnom rozpúšťadle, napríklad vo vode sa uhlíkovodíkové reťazce tensidov spájajú do kompaktného uhlíkovodíkoveho jadra a ich polárne skupiny sú rozmiestnené na vonkajšom povrchu micel, vytvárajú hydrofilný obal (Obr. 5). Tým je dosiahnutý minimálny styk medzi molekulami vody a hydrofóbnou časťou molekuly PAL [41, 42].



Obr. 5: Schéma micely v polárnom prostredí [43]

V nepolárnom prostredí dochádza k tvorbe reverzibilných micel (Obr. 6). U takýchto obrátených micel sú polárne skupiny obrátené do stredu vzniknutej micely a zhlukujú sa do hydrofilného jadra a hydrofóbne uhlíkové reťazce sú smerované do nepolárneho rozpúšťadla. Tenzidy, ktoré tvoria micely v nepolárnych rozpúšťadlách sú nerozpustné vo vode. Je potrebné aby pre vznik takýchto micel bolo prostredie „dobrým rozpúšťadlom“ len pre uhlíkové radikály [42].



Obr. 6: Obrátená micela [44]

V prostrediach rovnako príbuzným obom častiam amfifilických molekúl tenzidov sa micely netvoria. Amfifilická povaha molekúl tenzidov má za následok ich snahu minimalizovať styk ich nepolárnych častí s polárnym prostredím a naopak, polárnych častí ak sa nachádzajú v nepolárnom prostredí. V takýchto prostrediach vykazujú tenzidy iba pravú rozpustnosť. Príkladom tohto prostredia môžu byť nižšie alkoholy, ktoré sú dobrým rozpúšťadlom pre nepolárne i pre polárne časti molekúl tenzidov. K povrchovo aktívnym látkam, ktoré vytvárajú micely patria sodné, draselné a amónne soli mastných kyselín s dĺžkou reťazca C_{12} až C_{20} , alkylbenzénsulfonáty, alkylsulfáty a ďalšie syntetické ionogenné tenzidy [42].

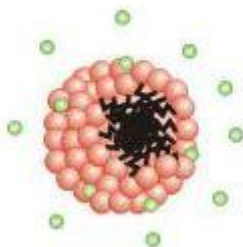
S procesom tvorby micel súvisí aj agregáčné číslo. Je to číslo, ktorého hodnota udáva počet molekúl tenzidov, ktoré tvoria jednu micelu. Tento parameter rastie s dĺžkou uhlíkového reťazca a klesá s veľkosťou plochy, ktorú na povrchu micely zaujíma jedna polárna skupina. Táto plocha súvisí s veľkosťou polárnej hlavy tenzidu a tiež s odpudivými silami medzi týmito polárnymi skupinami [45, 46].

2.3.2 Kritická micelárna koncentrácia

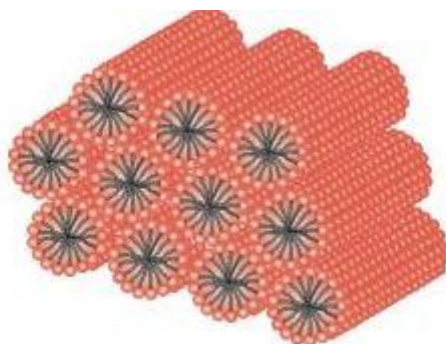
Je koncentrácia, pri ktorej sa v pravom roztoku micelárneho koloidu začínajú tvoriť micely, ktoré majú väčšinou guľovitý tvar. Kritická micelárna koncentrácia (CMC) nie je vysoká, pre rôzne látky kolíše rozmedzí 10^{-5} až $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$. Pod touto koncentráciou je micelárny koloid v systéme len vo forme unimerných molekúl, nad touto koncentráciou všetky ďalšie molekuly asociujú do micel. CMC závisí na dĺžke a štruktúre uhl'ovodíkového reťazca (u ionogenných s rastúcou dĺžkou uhl'ovodíkového reťazca klesá). Najmenší počet uhlíkov v reťazci, kedy sa začínajú tvoriť micely je 8 až 10. CMC je tým nižšia, čím menšie sú odpudivé sily, ktorými na seba pôsobia hydrofilné skupiny na povrchu. Hodnota CMC sa môže tiež zvyšovať (ionogenné tenzidy) alebo znižovať (neionogenné tenzidy) s rastúcou teplotou. Ovplyvňuje ju tiež prítomnosť ďalších látok v roztoku. Vo vodnom prostredí CMC klesá s rastúcou koncentráciou jednoduchých solí. Tiež protióny vzniknuté disociáciou ovplyvňujú CMC, tak že zvyšujúcim sa nábojom protiónov dochádza k poklesu CMC [4, 7, 25, 47].

2.3.3 Tvar micel

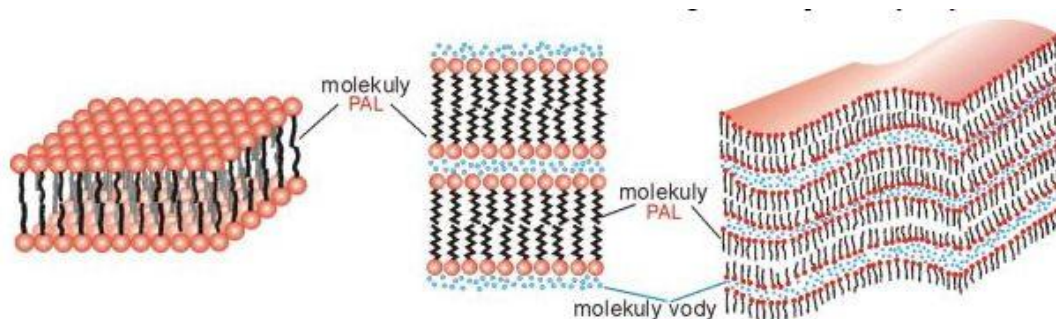
Veľkosť a tvar micel sa líši v závislosti na koncentrácii tenzidu a teplote, pH a iónovej sile roztoku. Pri koncentráciách mierne nad CMC v zriedených vodných roztokoch sa molekuly tenzidov zhľukujú do guľovitých micel tzv. Hartleyových-Rebinderových micel (Obr. 7). S rastúcou koncentráciou tenzidu sa zväčšujú jeho rozmery a sú prítomné i micely iného tvaru. Ak sa zvýši obsah koloidnej zložky na 15 až 20 % nastane v úzkom koncentračnom rozmedzí zmena tvaru guľovitých micel na cylindrické. Uhl'ovodíkové reťazce sa začínajú orientovať stále viac rovnobežne, čím vznikajú valcovité agregáty, ktoré môžu s rastúcou koncentráciou prechádzať až v hexagonálne kvapalné kryštály (Obr. 8). Pri ešte vyšších koncentráciách vznikajú útvary zložené z dvoch vrstiev PAL, ktoré sú k sebe obrátené uhl'ovodíkovými reťazcami a polárne skupiny sú v kontakte s vodou, smerujú von. Tieto micely sa nazývajú laminárne micely, tzv. McBainovy (Obr. 9). Vďaka charakteristickému usporiadaniu laminárnych micel môžu dostatočne koncentrované roztoky prechádzať v gél [4, 25, 42, 48].



Obr. 7: Model malej (Hartleyovej) ionogennej micely [48]



Obr. 8: Valcovité micely [48]



Obr. 9: Schéma laminárnych micel [48]

2.3.4 Solubilizácia

Vďaka svojej amfifilickej povahe majú micelárne koloidy významnú vlastnosť solubilizáciu. Solubilizácia je schopnosť rozpúšťať aj látky, ktoré sú v čistom disperznom prostredí nerozpustné alebo len málo rozpustné. Solubilizácia je možná až po vzniku agregátov tenzidov. Mechanizmus môže byť rôzny v závislosti na povahe solubilizovanej látky a dá sa pozorovať len pri koncentrácií vyššej než CMC. Pri solubilizácii sú do micel (povrchovo aktívnych látok) začleňované molekuly ďalšej látky (solubizátu). Solubilizáciu rozlišujeme priamu (vo vodných disperziách tenzidov) a obrátenú (v uhlíkovodíkových sústavách) [7, 45, 49].

Priama solubilizácia

Nepolárne uhlíkovodíky, ktoré sú v čistom vodnom disperznom prostredí nerozpustné alebo slabo rozpustné vstupujú do jadra micely. Pridanie nepolárnej látky vedie k zníženiu CMC, čo uľahčuje vznik micel. Pri nepolárnych farbivách pozorujeme pri rozpúšťaní zmenu absorpčného spektra, prípadne farby. K tejto zmene dôjde prechodom z vodného do nepolárneho prostredia, preto sa molekuly takýchto farbív rozpúšťajú v jadre micely.

Týmto spôsobom sa dá dosiahnuť rozpustnosti látok v micelárnych disperziách tenzidov, ktoré sú bežne vo vodnom prostredí nerozpustné. Pridaná zložka sa stáva súčasťou micely.

Pridanie polárnych látok do vodného roztoku tenzidu sťažuje tvorbu micel lebo zväčšuje molekulárnu rozpustnosť tenzidov. Tieto látky sú solubilizované na povrchu micel alebo v tesnej blízkosti povrchu, kde sú rovnako polárne časti molekúl solubilizátoru.

Amfifilické molekuly (molekuly s polárnou aj nepolárnou časťou), ktorých uhl'ovodíkový reťazec nie je dostatočne dlhý na to, aby mohol samostatne asociovať v micely môžu vstupovať do štruktúry micel asociatívnych koloidov. Ich uhl'ovodíkové reťazce smerujú dovnútra micel a ich hydrofilné skupiny smerujú do vodného prostredia.

Neionogénne tenzidy si molekuly solubilizátu rozmiestňujú v okrajových častiach micel medzi zohýbanými molekulami tenzidu, na úrovni hydrofilných reťazcov. Nepolárne látky sa začleňujú bližšie k jadrú micely.

Pri solubilizácii dochádza k nárastu hmotnosti micel v dôsledku zabudovania molekúl solubilizátu do micel následkom čoho sa zväčšuje objem hydrofóbného jadra a musí sa teda zväčšiť aj počet molekúl tenzidu tvoriaceho micelu [4, 10, 42, 50, 51, 52].

Obrátená solubilizácia

Obrátená solubilizácia nastáva v prostredí reverzných micel, čiže v nepolárnom prostredí s hydrofóbnym povrchom a hydrofilným jadrom [10].

Faktory ovplyvňujúce solubilizáciu

Solubilizácia je definovaná ako počet molov rozpustenej látky na 1 mol tenzidu. Často zostáva pre konkrétnu povrchovo aktívnu látku v širokom koncentračnom rozmedzí nad CMC zvyčajne rovnaká. U polárnych látok je solubilizácia väčšia než u nepolárnych. Faktory ovplyvňujúce solubilizáciu sú totožné s faktormi, ktoré ovplyvňujú micelizáciu. Ide o prídavok elektrolytu, pH roztoku, teplota a tlak. Solubilizácia tiež závisí na tvare micel a podiele časti micely, kde solubilizácia prebieha. Stupeň solubilizácie je ovplyvnený teplotou, všeobecne platí, že k najväčšiemu nárastu solubilizácie dochádza pre látky s najnižšou začiatočnou solubilizáciou silou. U ionogénnych tenzidov prebieha solubilizácia už za izbovej teploty. U neionogénnych tenzidov dochádza so zvyšovaním teploty aj k zvyšovaniu stupňa solubilizácie a množstva solubilizovanej látky. U nepolárnych látok prídavok elektrolytu vykazuje nárast rozsahu solubilizácie. Naopak prídavok elektrolytu u polárnych látok, ktoré sú solubilizované na vonkajšej strane micel vykazuje pokles rozsahu solubilizácie. Dôvodom je, že neutrálny elektrolyt v roztoku iónového tenzidu znižuje repulziu medzi nabitou hydrofilnou skupinou iónového tenzidu, a tým znižuje i CMC. Avšak objem micel a agregáčného čísla (počet molekúl tenzidu tvoriaceho jednu micelu) rastie. Tento nárast agregáčného čísla spôsobuje nárast solubilizácie uhl'ovodíkov [52, 53].

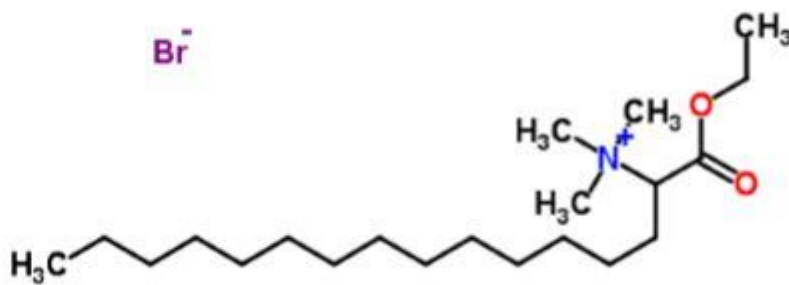
Využitie solubilizácie

Solubilizácia má veľký praktický význam. Pri detergentii (pranie znečistených povrchov pôsobením PAL) sa zo zriedeného vodného roztoku molekuly PAL najprv adsorbujú

na povrchu pevnej látky a olejovitej vrstvy, ktorá prípadne s ďalšími nečistotami prilieha k povrchu pevnej látky. Olejovitá vrstva spolu s nečistotami sa potom postupne zbaľuje a uvoľňuje. Po prechode do roztoku dochádza k solubilizácii micelami, povrch solubilizovanej nečistoty má potom hydrofilný charakter a nemôže sa späť pripútať k čistému povrchu. Ďalšie oblasti využitia solubilizácie vo vodnom prostredí sú micelárna katalýza organických reakcií, emulzná polymerácia, separácia látok pre výrobu, dekontaminačná technológia. V nevodnom prostredí má solubilizácia význam v suchom čistení. Solubilizácia nachádza uplatnenie aj vo farmaceutickom a kozmetickom priemysle, pri výrobe herbicídov, insekticídov. V oblasti farmaceutickej technológie sa často stretávame s množstvom liečivých látok, ktoré sú vo vodnom prostredí prakticky nerozpustné a vykazujú tak nízku biologickú dostupnosť. Takže veľký potenciál má využitie povrchovo aktívnych látok ako nosičov nepolárnych liečiv pre nádorovú terapiu. Vďaka solubilizácii máme možnosť do jadra micely inkorporovať hydrofóbne látky. Pomocou solubilizácie sa dá upraviť lieková forma ku zvýšeniu rozpustnosti a tým aj k dosiahnutiu potrebnej terapeutickej hladiny liečiva v organizme [4, 54].

2.3.5 Katiónový tenzid – Septonex

Vo vodnom prostredí nesú katiónové tenzidy kladný náboj a najčastejšie ide o kvartérne amóniové zlúčeniny, ktoré nie sú pH senzitivné a príslušné protiióny sú zvyčajne anióny halogenidov. Zástupcom katiónového tenzidu je karbethopendeciniumbromid, Septonex (Obr. 10). Septonex tvorí kvartérna amóniová soľ a brómový protiión, jeho funkčný vzorec je $C_{21}H_{44}BrNO_2$. Je to biely prášok, ktorý je veľmi dobre rozpustný vo vode aj v organických rozpúšťadlách a má dezinfekčné a antiseptické účinky. Septonex je súčasťou rôznych farmaceutických výrobkov ako napríklad očných kvapiek na zápal oka, mastí, zásypov k dezinfekcii rán a k zmierneniu kožných poranení. Vodný roztok Septonexu silno pení [25, 55].

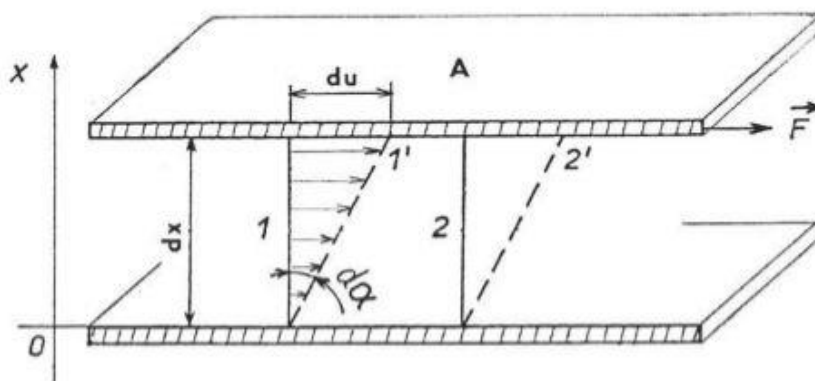


Obr. 10: Štruktúrny vzorec Septonexu [56]

2.4 Reológia

Reológia je vedný odbor, ktorý sa zaoberá štúdiom toku hmoty hlavne v kvapalnom stave, ale tiež pevných látok vplyvom vonkajších síl. Je to veda o časovo závislých tokových a deformačných procesoch v rôznych materiáloch. Reológia popisuje odozvu materiálov na toto pôsobenie. Ideálne pevné látky vykazujú elasticnú deformáciu a po odznení vonkajšej sily sa vráti do pôvodného stavu. Energia vynaložená na deformáciu sa ukladá v štruktúre deformovanej látky. Po relaxácii (odstránení vonkajšej sily) sa uvoľní vo forme práce využitej k prevedeniu telesa do pôvodnej nedeformovanej štruktúry. Kvapalný systém zostane v stave, do ktorého sa dostal pôsobením vonkajšej sily, ide teda o trvalú deformáciu, pre ktorú je typická premena práce (vynaložená na prekonanie trecích síl) na teplo (spojené s disipáciou energie) [4, 57]. Medzi týmito dvoma extrémami sa nachádza chovanie reálnych systémov, ich odozva na aplikovanú silu môže byť čiastočne elasticná aj viskózna. Prevažujúci charakter tejto odozvy záleží na dobe, po ktorej táto sila pôsobí. Takéto systémy sa nazývajú viskoelastické. Patria k nim koloidne disperzné systémy ako napríklad pravé gély [7, 58].

Reologické stavové veličiny sú matematickým vyjadrením tokových vlastností kvapalín. Vyjadrujú vzťah medzi deformačným šmykovým napätím τ a deformáciou kvapaliny. Tokové krivky sú ich grafickou podobou. Základný model pre stanovenie reologických parametrov sa skladá z dvoch paralelných dosiek s plochou A a vzdialenosťou h (Obr. 11). Spodná doska je nepohyblivá a horná sa voči nej pohybuje rýchlosťou v . Kvapalina po povrchu tuhej dosky neklže, ale prilieha k nej vplyvom medzimolekulárnych síl. Takže rýchlosť kvapaliny priliehajúcej k povrchu dolnej dosky bude nulová. Naopak horná vrstva kvapaliny sa pohybuje rýchlosťou v . Takže medzi doskami sa ustanoví gradient rýchlosti. Dolná doska brzdí hornú dosku vplyvom viskózne kvapaliny [4, 57].



Obr. 11: Rýchlostný profil medzi nepohyblivou a pohyblivou doskou [59]

Dotyčnicové napätie je dané pomerom pôsobiacej sily F na plochu o veľkosti A :

$$\tau = \frac{F}{A} \quad (1)$$

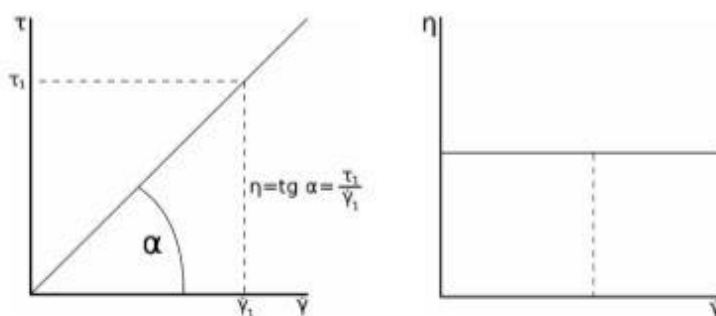
V prípade ideálne viskózneho materiálu platí pre dotyčnicové napätie klasický Newtonov zákon:

$$\tau = \eta \cdot \frac{du}{dx} = \eta \cdot D \quad (2)$$

kde η je dynamická viskozita charakterizujúca vnútorné trenie newtonovskej kvapaliny, du je vzájomná rýchlosť pohybu šmykových rovín vzdialených o dx a D je gradient rýchlosti (rýchlosť deformácie alebo šmyková rýchlosť), charakterizuje tvarové zmeny v tečúcej tekutine. Dynamická viskozita je látkovou charakteristikou, jej hodnota závisí na teplote a tlaku. U plynov s teplotou rastie a u kvapalín naopak klesá. Prevrátená hodnota dynamickej viskozity sa nazýva fluidita a označuje sa φ [60].

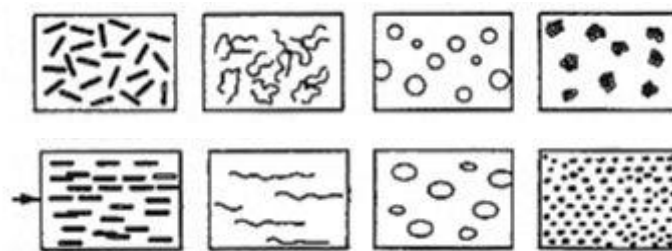
$$\varphi = \frac{1}{\eta} \quad (3)$$

Tekutiny riadiace sa Newtonovým zákonom sa označujú ako newtonské (Obr. 12) a sú to spravidla nízkomolekulárne látky.



Obr. 12: Toková a viskozitná krivka newtonovskej kvapaliny [60]

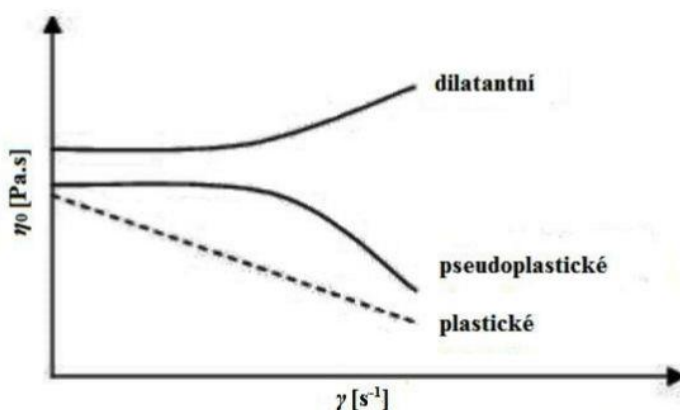
Okrem newtonovských kvapalín existujú aj kvapaliny reologicky zložitejšie, ktoré sa neriadia Newtonovským zákonom viskozity. Nazývajú sa nenewtonovské kvapaliny (Obr. 13) a patria k nim roztoky či taveniny polymérov, suspenzie, pasty a iné. Ich viskozita nie je materiálovou konštantou, ale je závislá na veľkosti dotyčnicového napätia alebo rýchlosti deformácie a označuje sa pojmom zdanlivá viskozita. Zdanlivá viskozita môže s rastúcim rýchlostným gradientom narastať alebo klesať [61, 62].



Obr. 13: Vplyv toku na usporiadanie častíc v nenewtonovskej kvapaline (na hornom obrázku je kvapalina v kľude, na spodnom je tečúca kvapalina) [63]

Základné typy nenenewtonovských kvapalín (Obr. 14):

- Pseudoplastické kvapaliny – s rastúcimi deformáciami sa ich zdanlivá viskozita znižuje. Patria sem taveniny polymérov, náterové hmoty, roztoky detergentov, mydiel a iné. Podľa priebehu tokovej krivky sa niekedy rozlišujú dve podskupiny: štruktúrne viskózne kvapaliny a pravé pseudoplastické kvapaliny [63, 64, 65].
- Dilatantné kvapaliny – s rastúcou deformáciou ich zdanlivá viskozita rastie. Toto chovanie je výnimočné a je pozorované v niektorých vysoko koncentrovaných suspenziách (napr. PVC). Pre technologické procesy je táto vlastnosť nežiaduca, preto je nutné ju potlačiť (napr. zmenou zloženia) [63, 65].
- Binghamské kvapaliny – sú kvapaliny s plastickou zložkou deformácie. K toku dochádza až po prekročení určitého prahového šmykového napätia [63, 65].



Obr. 14: Závislosť zdanlivej viskozity na rýchlostnom gradientu pre rôzne typy nenenewtonských látok [66]

2.4.1 Viskoelasticita

Väčšina reálnych látok pripomína svojimi vlastnosťami čiastočne tuhé elastické teleso a čiastočne viskóznou kvapalinu. Takéto látky sa nazývajú viskoelastické. Typickými viskoelastickými látkami sú polyméry, ktorých viskoelastické chovanie je silno teplotne závislé. Materiálové vlastnosti sú určené ako viskozitný modul pre kvapaliny a ako elastický modul pre pevné látky. Platí vzťah:

$$G^* = G' + iG'' \quad (4)$$

kde G^* je komplexný šmykový modul, ktorý zahŕňa obe zložky a podáva informácie o celkovej rezistencii alebo mechanickej odolnosti látok. Elastický modul G' vyjadruje energiu uloženú v materiálu počas napät'ového cyklu. Tvoria reálnu časť komplexného modulu G^* a udáva sa v pascaloch (Pa). Viskózný (stratový) modul G'' udeľuje stratu energie počas napät'ového cyklu. Ide o imaginárnu zložku komplexného modulu G^* a udáva sa tiež v Pa. Súvisí s nevratnou zmenou deformačnej energie.

Bod prekríženia elastického a stratového modulu slúži k určeniu presnej hranice v chovaní medzi kvapalnou a pevnou fázou. Do dosiahnutia danej hodnoty deformácie prevažuje práve jeden z modulov a udáva tak charakter chovania skúmanej látky [67].

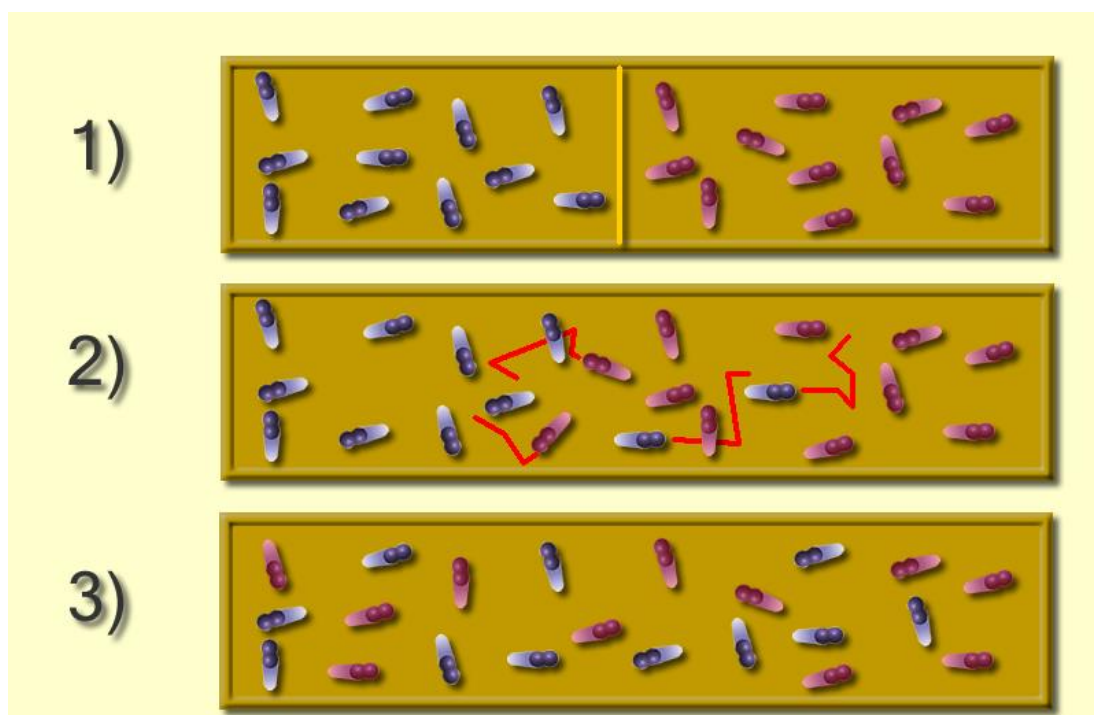
Pomer medzi elastickým a viskóznym modulom vyjadruje stratový uhol δ , ktorý charakterizuje chovanie látky:

$$\operatorname{tg} \delta = \frac{G''}{G'} \quad (5)$$

Hodnota stratového uhlu nám dáva informáciu, ktorá zo zložiek prevažuje. Ak je tento podiel modulov väčší než 1, tak prevažuje viskózna zložka takže ide o látku kvapalnú. V prípade, že je tento podiel menší než 1, tak sa látka chová elasticky, ide o tuhú látku. Ak sa rovná 1 tak neprevažuje žiadna zo zložiek, látka vykazuje viskoelastické chovanie [68, 69].

2.5 Difúzia

Difúzia je proces, pomocou ktorého dochádza k samovoľnému pohybu častíc mikroskopických rozmerov. Tento pohyb častíc sa zdá byť náhodný, avšak navonok je pozorovaný iba pohyb častíc z miesta o vyššej koncentrácii do miesta o koncentrácii nižšej. Prirodzenou vlastnosťou molekúl je, že sa rozptýlia do celého priestoru, ktorý môžu zaujať, a tým vyrovnávajú svoju koncentráciu, difundujú. Hnacou silou difúzneho procesu je rozdiel koncentrácií transportovanej látky v sledovanom prostredí. Molekuly sa pohybujú na základe Brownovho pohybu (Obr. 15) a dochádza tak k vyrovnaniu koncentrácií v prostredí, ktoré obsahuje koncentračný gradient [70].



Obr. 15: Difúzia pevnej látky v kvapalnom prostredí [71]

Obecne platí, že pri konštantnej teplote a tlaku maximálnej práce, ktorú vykonáva jeden mol látky pri transportu z miesta o chemickom potenciálu μ do miesta s chemickým

potenciálom $\mu + d\mu$ je $dw = d\mu$. V systéme, kde je chemický potenciál funkciou priestorovej súradnice x , dostávame rovnicu 6:

$$dW = \left(\frac{\partial \mu}{\partial x} \right)_{p,T} dx \quad (6)$$

A po porovnaní rovnice 6 s teoretickým predpokladom vyjadrením práce:

$$dW = -Fdx \quad (7)$$

kde F je sila pôsobiaca v opačnom smere, získavame teoretické vyjadrenie sily:

$$F = - \left(\frac{\partial \mu}{\partial x} \right)_{p,T} \quad (8)$$

Je to spontánna sila rozptylu častíc a jej podstata podľa druhého termodynamického zákona spočíva v tom, že chemický systém vždy zvyšuje svoju entropiu (mieru neusporiadanosti), čím dospeje ku stavu s najnižšou vnútornou energiou [72, 73, 74].

Difúzia môže prebiehať:

- v plynch – častice plynu majú najväčšiu kinetickú energiu, takže difúzia tu prebieha najrýchlejšie.
- v kvapalinách – difúzia závisí na teplote, čase, vzájomnej rozpustnosti a viskozite. Je to pomalší dej.
- v pevných látkach – najpomalšia difúzia, lebo častice sa nemôžu voľne pohybovať, ale len preskočiť na vedľajšie voľné miesto v kryštalickej mriežke [71].

2.6 UV-VIS spektrofotometria

UV-VIS spektrofotometria je fyzikálne-chemická metóda, ktorá sa radí medzi molekulovú absorpčnú spektroskopiu. Rozsah vlnových dĺžok, pri ktorých UV-VIS spektrofotometria pracuje je 200 až 800 nm. Podstatou tejto ultrafialovej a viditeľnej spektroskopie je meranie absorbancie elektromagnetického žiarenia zriedenými roztokmi molekúl v ultrafialovej a viditeľnej oblasti. Miera akou látka pohlcuje svetlo rôznych vlnových dĺžok závisí na štruktúre zlúčeniny. Látky, ktoré absorbujú žiarenie s vlnovou dĺžkou menšou ako 380 nm (ultrafialové žiarenie) sa javia oku ako bezfarebné. Naopak látky, ktoré absorbujú žiarenie vlnovej dĺžky 380 až 770 nm sa oku javia ako farebné (Tab. 2). Látky, ktoré absorbujú určitú vlnovú dĺžku sa javia oku vo farbe komplementárnej [75].

Tab. 2: Vlnové dĺžky elektromagnetického žiarenia vo viditeľnej oblasti a im prislúchajúce komplementárne farby [75]

Absorbovaná vlnová dĺžka	Farba látky
400–435	žltozelená
435–480	žltá
480–490	oranžová
490–500	červená
500–560	purpurová
560–580	fialová
580–595	modrá
595–605	zelenomodrá
605–670	modrozelená

Absorbanciou elektromagnetického žiarenia molekulou dôjde ku zmene elektrónového stavu danej látky, dôjde k elektrónovým prechodom. Preto molekulové absorpčné spektra v ultrafialovej a viditeľnej oblasti sú svojou podstatou elektrónové spektra. Elektrónové absorpčné spektrum je závislosť absorbancie na vlnovej dĺžke. Fotony žiarenia z ultrafialovej a viditeľnej oblasti elektromagnetického spektra sú dostatočne energetické aby excitovali elektrónové stavy a tým skôr aj vibračné a rotačné stavy molekúl. Vnútna energia molekúl je daná súčtom troch druhov energií, elektrónovej, vibračnej a rotačnej.

Závislosť absorbancie na koncentrácií a hrúbke kyvety je popísaná rovnicou 9 vyplývajúcou z Lambert-Beerovho zákona:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot L \quad (9)$$

kde A je veľkosť absorbancie, to je množstvo absorbovaného žiarenia určitej vlnovej dĺžky, c je koncentrácia látky vo vzorku absorbujúca monochromatické žiarenie, L je dĺžka absorbujúceho prostredia (väčšinou hrúbka kyvety), ε je konštanta nazývaná molárny absorpčný koeficient (konštanta je definovaná pre danú látku za daných podmienok pri určitej vlnovej dĺžke).

Analytické využitie molekulovej absorpčnej spektrometrie v ultrafialovej a viditeľnej oblasti je mnohostranné, využíva sa ako v organickej tak aj v anorganickej chémii. V kvalitatívnej analýze sa dá vyhodnotením získaných spektier organických látok získať informácie o prítomnosti typických skupín v molekule látok. Žiarenie absorbujú určité charakteristické skupiny v molekule, tzv. chromofory a absorbované vlnové dĺžky (poloha absorpčných pásov) súvisí s ich štruktúrou. Kvantitatívna analýza je založená na platnosti Lambert-Beerovho zákona. Jeho platnosť je obmedzená na zriedené roztoky absorbujúcich látok o koncentráciách menších ako $0,01 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ [75, 76].

3 SÚČASNÝ STAV RIEŠENEJ PROBLEMATIKY

Hydrogély vďaka svojej vynikajúcej biokompatibilite, biodegradabilite, žiaducim fyzikálnym vlastnostiam a flexibilným metódam syntézy sú materiály pre mnoho biomedicínskych aplikácií i v regeneratívnej medicíne. Môžu slúžiť ako skafoldy, ktoré poskytujú štruktúrnú integritu konštrukcii tkaniva, taktiež k postupnému uvoľňovaniu liečiva, proteínu, peptidu a iných látok. A používajú sa aj ako lepidlá alebo bariéry medzi tkanivom a povrchom materiálu. **Slaughter a kol. [15]** diskutujú o vlastnostiach hydrogélů, ktoré sú dôležité pre aplikácie tkanivového inžinierstva. Výskum zahŕňa niekoľko rôznych hydrogélů polymerizovaných z rôznych syntetických a prírodných monomérov použitím syntetických metód.

Hoare a kol. [77] sa zaoberajú výrazným pokrokom pri riešení klinických a farmakologických obmedzení hydrogélů pre dodávanie liečiv. Zlepšením vlastností hydrogélů používaných pre podávanie liečiv sa rozširuje rozsah liekov, ktoré môžu byť dodávané pomocou hydrogélů. Predĺženie doby uvoľňovania liečiv môže byť prínosom pre aplikácie, ktoré vyžadujú rôzne dávky lieku v priebehu času. Ukladanie liečiva do matrice hydrogélů je umožnené jeho vysoko poréznu štruktúrou. Uvoľňovanie liečiva z matrice hydrogélů je regulovateľné, malé molekuly prestupujú ľahšie cez sieť ako makromolekuly. K uvoľňovaniu liečiva z matrice môže byť využitý aj rozklad hydrogélů, ku ktorému dochádza pôsobením enzýmov alebo vplyvom okolitého prostredia v ľudskom tele. Využívajú sa aj hydrogély rozložiteľné pri zmene teploty alebo elektrického poľa. U intravenózných aplikáciách je potrebná relatívne nízka viskozita gélu, čo sa nedá vždy docieľiť, preto je nutná chirurgická implantácia. Stále je potreba hľadať optimálne vlastnosti pri aplikácií hydrogélů a v cieľenej distribúcii liečiv.

Nuo Wang a kol. [78] sa zaoberali výskumom a stabilizáciou proteínového liečiva v PLGA mikroguličkách s využitím agarózového hydrogélů. Molekuly liečiva boli zapuzdované v agarózových časticiach hydrogélů a tento systém bol dispergovaný v mikroguličkách PLGA. PLGA – agarózové kompozitné mikrosféry mali guľovitý tvar a hladký povrch a vyššiu účinnosť nakladania liečiva ako u bežných PLGA mikroguličiek. Autori zistili, že proteínové lieky môžu byť pomaly uvoľňované z PLGA – agarózových kompozitných mikrosfér. Agarózové hydrogélóvé častice môžu stabilizovať proteínové lieky v matici PLGA, čo je hlavnou výhodou tohoto nového systému poskytovania proteínových liekov oproti bežným PLGA mikroguličiek.

Jianhong Liu a Lin Li [79] skúmali dodecylsulfát sodný (SDS) a imobilizáciu a riadené uvoľňovanie liečiva kamptothecinu (CPT) z agarózového hydrogélů. CPT bol najprv začlenený do micel vytvorených z iónovej povrchovo aktívnej látky, a micelárny vodný roztok s liečivom bol potom použitý k príprave agarózového hydrogélů. Bolo zistené, že SDS značne zvyšuje rozpustnosť CPT vo vode. Formulácia hydrogélů s použitím liečiva imobilizovaného do micel umožnila získať jedinečný systém uvoľňovania liečiva, kde sú molekuly liečiva zapuzdované do micel a micely sú rozptýlené v sieti gélu. Prítomnosť SDS podporovala homogénnu distribúciu liečiva v hydrogélóvom systéme a predĺžené uvoľňovanie liečiva, ktorý určil zníženie difúzie. Táto práca ukázala, že povrchovo aktívna

látka imobilizovaného hydrofóbného liečiva do hydrogélu je účinný spôsob pre zvýšenie únosnosti liečiva, optimalizáciu disperzie liečiva v gélu, ako aj kontrolované správanie uvoľňovania liečiva.

G. Bajaje a kol. [80] sa zaoberali liečbou nádoru a ako model využili myši s nádorom pobrušnice. Chceli zabezpečiť účinnú koncentráciu liečiva v brušnej dutine po dlhšiu dobu. Použili hyaluronový hydrogél ako nosič cytostatika paklitaxelu. Tento hydrogél dokázal zachytiť mikročastice paklitaxelu a uvoľňoval liečivo v mieste účinku po dobu 14 dní postupným degradovaním hyaluronidázy. Pri použití klasickej chemoterapii pomocou paklitaxelu sa toto liečivo udržalo v mieste účinku rádovo v minútach až v hodinách. Hyaluronový hydrogél zvýšil zadržovanie liečiva a postupné uvoľňovanie, ale nezvyšuje terapeutický účinok paklitaxelu, pravdepodobne vzhľadom na obmedzené rozpúšťanie liečiva paklitaxelu. Napriek tomu je liečba nádorových ochorení na báze hydrogélou tou správnou cestou.

Y. Minaberry a kol. [81] vytvorili nanoporézne hydrogély pomocou metódy lyofilizácie. Fyzikálne a chemické parametre boli skúmané pre účely doladenia mikroštruktúry. Hyaluronová hydrogélková matrica bola naložená aktívnou látkou gentamicin. V publikácii autori skúmali rozpustnosť a agregáciu gélu. Hydrogélková matrica bola mechanicky stabilná a predĺžila uvoľňovanie aktívnej látky.

Lihui Weng a kol. [82] sa vo svojom článku zaoberali štúdiom transportu polysacharidov pomocou difúzie v agarózovom hydrogéle. Štúdie boli uskutočnené pomocou indexu lomu. Dochádzalo k zmene indexu lomu, čo bolo spôsobené zmenou rozptyľujúcej sa koncentrácie rozpustených látok v géle počas difúzneho procesu. Polysacharidy voľne difundovali do týchto gélových matríc s vysokým difúznym koeficientom. Avšak difúzny koeficient sa znížil so zvýšením hustoty siete, teda použitím vyššej koncentrácie agarózy.

Sedláček a kol. [38] publikovali štúdiu zaoberajúcu sa mobilitou iónových farbív v agarózových hydrogélach o rôznych koncentráciách. Na meranie koncentrácie farbív vo vzorkách gélu bola použitá jednoduchá spektrofotometrická metóda. Difúzne procesy boli ľahko realizovateľné a boli dobre vysvetlené matematickým aparátom pre vyhodnotenie dát. Difúzne koeficienty farbív sa znížili so zvyšujúcim sa obsahom pevných látok v géloch. Tento pokles bol pripísaný zvýšenej krivoľakosti difúzie spôsobenej hustejšou agarózovou sieťou. V ďalších experimentoch bola študovaná difúzia farbiva metylenová modrá cez agarózové hydrogély v rôznych koncentráciách pri 25 °C a 40 °C. Pri 20 °C boli vypočítané difúzne koeficienty nižšie ako pri 40 °C, avšak pri oboch teplotách difúzne koeficienty klesali s rastúcou koncentráciou agarózového gélu.

Lisa Sreejith a kol. [83] sa vo svojej práci zaoberali štúdiom interakcie biopolymér – tenzid a vplyvom prídavku NaCl do systému. Vplyv chloridu sodného na tento systém bol systematicky sledovaný a bolo zistené, že prídavok NaCl spôsobuje zníženie hodnoty CMC. Takže v solnom prostredí sa začali micely tvoriť skôr ako vo vodnom prostredí. Vplyv NaCl bol meraný pomocou dynamického rozptylu svetla. Výsledky ukazujú, že dochádza k rýchlemu nárastu micel v závislosti na pridanej soli. Katiónové micelárne roztoky zaznamenali nárast micel hlavne v dôsledku silnej väzby s hydrofóbnymi protiiónmi. Bolo

zistené, že zvýšenie koncentrácie chloridu sodného do systému podporuje proces micelizácie bez vplyvu na konformáciu biopolyméru. Tieto výsledky prispejú k rozšíreniu oblasti využitia vo farmaceutickom a biochemickom priemysle.

E. R. Macías a kol. [84] skúmali vplyv iónovej sily na reologické vlastnosti micelárneho roztoku CTAT (cetyltrimetylamonium chlorid) obsahujúci rôzne soli. Reologické správanie roztokov bolo analyzované nad kritickou micelárnou koncentráciou pri meniacich sa podmienkach: čas, teplota, typ soli, povrchovo aktívnej látky, koncentrácia soli, iónová valencia soli. Zistili, že micelárny roztok je kineticky stály bez ohľadu na použitý typ soli a koncentrácie. Okrem toho sa zistilo, že vplyv aniónov soli na viskoelastické vlastnosti polymérnych micel nasleduje Hofmeisterovu radu, ktorá sa bežne vyskytuje v makromolekulárnych a biologických systémoch.

Článok od **E. D. Goddard a kol. [85]** sa zameriava hlavne na oscilačné reologické meranie pre zistenie informácií o štruktúre gélu. Povrchovo aktívna látka (SDS) bola pridaná do polymérneho gélu (karboxymetyl celulózy). Pri nízkych šmykových rýchlostiach stratový modul G'' prekračuje modul G' , ale po dosiahnutí bodu pretnutia sú hodnoty elastického modulu vyššie. Bolo zistené, že tuhý gél bol získaný za použitia polyméru s vysokou molekulárnou hmotnosťou s optimálnou hladinou tenzidu. Avšak gély boli tvorené aj za použitia nízkej koncentrácie polyméru. Nastavenie vhodných vlastností gélu bolo dosiahnuté vhodným nastavením pomeru povrchovo aktívna látka/polymér.

4 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

4.1 Materiál

4.1.1 Použité chemikálie

Tenzid	Septonex	šarže: 910SEP002	$M_r=422,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Agaróza	výrobca:Sigma Aldrich	CAS číslo: 9012-36-6	
Solubilizovaná látka	Sudán III	ČSN 6869 33	$M_r=325,40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Rozpúšťadlá	chlorid sodný NaCl	CAS číslo: 7647-14-5	$M_r=58,44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
	deionizovaná voda Miliphore, Purelab: ELGA		
	etanol		

4.1.2 Použité prístroje a zariadenia

Analytické váhy Denver Instrument

Automatické pipety Finn timer, Eppendorf research

Magnetické miešadlo Variomag Poly

Vortex MS2 Minishaker

Trepačka Heidolph Vibramax 100

Variaca doska ETA 2107

Digitálny teplomer GMH 175 Greisinger

UV-VIS spektrofotometer Hitachi U-3900H

Reometer - ARG2 Rheometr TA Instruments

4.2 Príprava zásobných roztokov

4.2.1 Príprava zásobného roztoku farbiva Sudánu III pre kalibračnú priamku

Na analytických váhach bolo navážené potrebné množstvo farbiva Sudánu III a navážka bola doplnená 60 ml čistým etanolom na výslednú koncentráciu zásobného roztoku Sudánu III $6,62\cdot 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$. Absorbancia zásobného roztoku bola približne 4. Pre lepšie rozpustenie farbiva bol zásobný roztok umiestnený na magnetickú miešačku na 24 hodín.

4.2.2 Príprava zásobného roztoku NaCl

Bolo navážené potrebné množstvo NaCl a navážka bola rozpustená v deionizovanej vode, tak aby výsledná koncentrácia roztoku NaCl bola $0,15 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, čo predstavuje zjednodušený model fyziologického roztoku. Roztok NaCl bol uchovávaný pri laboratórnej teplote.

4.2.3 Príprava zásobných roztokov Septonexu

Bol pripravený zásobný roztok Septonexu o koncentracii $20 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$. Presná navážka Septonexu bola zmiešaná s potrebným množstvom deionizovanej vody alebo $0,15 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ NaCl. Pre lepšie rozpustenie boli vzorky umiestnené na magnetickú miešačku na 24 hodín a následne boli uchovávané pri laboratórnej teplote.

4.3 Príprava vzoriek

4.3.1 Príprava vzoriek pre stanovenie kalibračnej priamky

Boli pripravené štyri vzorky o rôznych koncentráciách v rozmedziach 10^{-8} až $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ zo zásobného roztoku farbiva Sudánu III pre kalibračnú priamku vždy v pomere 1:3 s etanolom. Vzorky boli pripravené postupným riedením, prvá vzorka bola pripravená zo zásobného roztoku Sudánu III v pomere 1:3 s etanolom. Druhá vzorka bola pripravená z prvej vzorky v pomere 1:3 s etanolom a tak ďalej vzorka tretia a štvrtá.

4.3.2 Príprava hydrogél na báze agaróza – Septonex v deionizovanej vode pre meranie absorbancie prejdeného farbiva

Najskôr bolo pomocou automatickej pipety do fľašiek napipetovaných 20 ml zásobného roztoku Septonexu pripraveného v deionizovanej vode s koncentraciou $20 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$. Potom k nim boli pridané zrníčka farbiva Sudánu III pre dosiahnutie presýtenia vzorku farbivom tak, aby sa do micel dostalo také množstvo farbiva, koľko systém zvládne rozpustiť. Pre lepšie rozpustenie farbiva boli vzorky ponechané na trepačke 5 dní pri laboratórnej teplote. Následne bolo k vzorkám pridávané potrebné množstvo práškovej agarózy, tak aby výsledné hmotnostné koncentrácie agarózy boli 0,01 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,5 %, 0,75 % a 1 %. Vzorky boli pripravené v troch opakovaniach. Pripravené vzorky boli následne zahriate na teplotu 85°C za súčasného miešania. Vzorky boli ponechané na schladnutie pri laboratórnej teplote. Približne po 3 hodinách boli vzorky po vytvorení gélu zaliate dvojnásobkom deionizovanej vody, takže 40 ml.

4.3.3 Príprava hydrogél na báze agaróza – Septonex vo fyziologickom roztoku pre meranie absorbancie prejdeného farbiva

Pomocou automatickej pipety bolo najprv do fľašiek napipetovaných 20 ml odpovedajúceho zásobného roztoku Septonexu pripraveného vo fyziologickom roztoku s koncentraciou $20 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$. Následne k nim boli pridané zrníčka farbiva Sudánu III a vzorky boli ponechané na trepačke 5 dní aby došlo ku kompletnému rozpusteniu hydrofóbného farbiva. Potom bolo k vzorkám pridané potrebné množstvo agarózy. Oproti prostrediu vody boli vzorky pripravené len s troma najvyššími koncentraciami agarózy 0,5 %, 0,75 % a 1 %, lebo tvorili pevný a viditeľný gél. Vzorky boli pripravené v troch opakovaniach. Takto pripravené

vzorky boli opäť zahriate na teplotu 85 °C a ponechané na schladnutie pri laboratórnej teplote. Približne po 3 hodinách po vytvorení gélu boli vzorky zaliate dvojnásobkom fyziologického roztoku, takže 40 ml.

Pre porovnanie boli vzorky pripravené znova rovnakým spôsobom, ale odpovedajúci zásobný roztok Septonexu bol pripravený v deionizovanej vode. Po schladnutí boli pripravené vzorky opäť zaliate dvojnásobkom fyziologického roztoku.

4.3.4 Príprava hydrogélů agarózy pre reológiu a stanovenie vplyvu Septonexu na proces gelácie

Zásobné roztoky Septonexu pripravené v deionizovanej vode a v soli s koncentráciou $20 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ boli použité na prípravu gélu. Proces gelácie prebiehal vo fľaškách a celkový objem gélu bol 20 ml. Najprv bol do fľašky napipetovaný roztok Septonexu zo zásobného roztoku Septonexu z deionizovanej vody alebo Septonexu z fyziologického roztoku o koncentrácií $20 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ potom bola pridaná potrebná navážka agarózy pre výsledné koncentrácie agarózy 0,01 % a 1 %. Vzorky boli pripravené v dvoch opakovaniach. Takto pripravené vzorky boli následne zahriate na teplotu 85 °C. Roztoky boli pri zahrievaní kontinuálne miešané sklenenou tyčinkou. V okamžiku, kedy teplota dosiahla kritickú rozpúšťaciu hodnotu 85 °C bol roztok už číry. Potom boli vzorky ponechané približne 1 hodinu pri laboratórnej teplote na schladnutie. Po prekročení bodu gelácie sa pri vyššej koncentrácií agarózy vytvoril gél.

Pre porovnanie boli pripravené agarózové hydrogély aj bez Septonexu rovnakým spôsobom, ale len rozpusteným potrebnej navážky agarózy v deionizovanej vode alebo fyziologickom roztoku.

4.3.5 Príprava hydrogélů agarózy pre sledovanie starnutia hydrogélů

Do fľašky bol napipetovaný roztok Septonexu zo zásobného roztoku z deionizovanej vody o koncentrácií $20 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ a následne bola pridaná potrebná navážka agarózy pre vybrané výsledné hmotnostné koncentrácie agarózy 0,75 % a 1 %. Celkový objem gélu vo fľaškách bol 20 ml. Každá vzorka bola pripravená trikrát. Roztoky boli zahriate na 85 °C za súčasného miešania. Následne boli vzorky ponechané na schladnutie pri laboratórnej teplote približne jednu hodinu.

4.4 Meranie a vyhodnotenie údajov

4.4.1 UV-VIS spektrofotometria

Bolo merané postupné uvoľňovanie hydrofóbného farbiva Sudánu III z matrice agarózového hydrogélů do prostredia deionizovanej vody alebo fyziologického roztoku u vzorkách pripravených podľa kapitol 4.3.2 a 4.3.3. Meranie bolo prevedená na UV-VIS spektrofotometru HITACHI (Obr. 16) pri laboratórnej teplote. U všetkých vzoriek bola meraná absorbancia pre rozsah vlnových dĺžok od 400 do 800 nm. Ako slepé vzorky boli zvolené roztoky tenzidu v deionizovanej vode alebo vo fyziologickom roztoku bez pridaného farbiva s následným pridaním potrebného množstva agarózy pre každú zvolenú výslednú koncentráciu agarózy zvlášť. Po zahriati slepých vzoriek a následnom schladnutí

na laboratórnu teplotu boli vzorky opäť zaliate dvojnásobným množstvom deionizovanej vody alebo fyziologického roztoku. Do kyvety o dĺžke 1 cm bola vždy odobratá len horná časť kvapaliny nad gélom pre zistenie postupného uvoľňovania farbiva z gélu do deionizovanej vody alebo fyziologického roztoku. Vzorky pripravené podľa kapitoly 4.3.2 boli premeriavané v časových intervaloch po 1, 2, 4, 7, 9, 14 a 22 dňoch. Pri vzorkách pripravených podľa kapitoly 4.3.3 bol pridaný ešte 16 deň pre lepšie zhodnotenie údajov. Optický systém dosahuje parametrov vhodných aj pre meranie veľmi malých objemov vzoriek. Údaje boli exportované do Excelu a následne vyhodnotené. Všetky merania boli urobené trikrát. Prezentované závislosti z absorpčných spektier sú priemerom zo všetkých meraní urobených na daných vzorkách. K jednotlivým bodom závislosti boli stanovené smerodajné odchýlky, ktoré sú v grafoch znázornené ako chybové úsečky.

Kalibračné roztoky pripravené v rozmedziach 10^{-8} až $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ slúžili ako kalibračné štandardy. Zo zásobného roztoku o presnej navážke farbiva Sudánu III bol odpipetovaný 1 ml do vialky a doplnený etanolom na objem 4 ml. U takto pripravených vzorkách bola zmeraná absorbancia pomocou UV-VIS spektrofotometru. Ako slepá vzorka bol použitý čistý etanol.



Obr. 16: UV-VIS spektrofotometer HITACHI

4.4.2 Reologické meranie

Pre meranie reologických vlastností gélov bol použitý reometer typu ARG2 Rheometr TA Instruments (Obr. 17) pomocou programu Rheology Advantage data analysis. Ako senzor bola použitá oceľová geometria typu doska/doska s priemerom 40 mm. Všetky merania boli vykonávané pri 25 °C. Najprv bol vykonaný deformačný amplitúdový test. S nastavením doby relaxácie conditioning step: 5 minút pri požadovanej teplote 25 °C. Gap bol nastavený na 500 μm , takže horná rotačná doska bola v meracej polohe vzdialená 500 μm od dna spodnej stacionárnej dosky. Frekvencia oscilácie bola udržiavaná na hodnote 1 Hz a meraný rozsah amplitúdy deformácie bol v rozmedzí 0,1 % do 100 %. Maximálna aplikovaná normálová sila pri stlačovaní vzorku nepresiahla hodnotu 5 N a počet bodov na dekádu bolo 6. Vzorky boli teda vystavené konštantnej frekvencii oscilácie pri meniacej sa amplitúde deformácie. Tento test bol vykonaný pre zistenie lineárnej viskoelastickej oblasti (LVO), z ktorej bola potom vybraná vhodná amplitúda deformácie (ležiaca v LVO) pre ďalšie oscilačné testy. Ako optimálna hodnota amplitúdy deformácie bola zvolená hodnota 0,5 %. Pre zistenie vlastností gélov boli merané frekvenčné testy, ktorými boli získané závislosti elastických a viskózných modulov na frekvencii oscilácie. Toto meranie prebiehalo taktiež pri

25 °C pri konštantnej hodnote amplitúdy deformácie 0,5 % a meniacej sa frekvencií oscilácie v rozsahu 0,01 až 20 Hz. Nastavenie hodnoty gap, doby relaxácie aj normálovej sily pri stlačovaní bolo rovnaké ako v prípade predchádzajúceho testu. Počet bodov na dekádu bolo 6.

Najprv bol meraný vplyv Septonexu na proces gelácie. Vzorky boli pripravené postupom uvedeným v kapitole 4.3.4. Všetky hydrogély boli merané ihneď po stuhnutí a schladnutí, to je asi po 1 hodine od prípravy gélu. Aby boli v rovnakom stave a nedochádzalo tak k odchýlkam merania, ktoré by mohli byť spôsobené časovým oneskorením. Všetky vzorky boli merané viskoelastickými testami a boli stanovené viskoelastické charakteristiky.

Následne bola meraná degradabilita vzoriek pripravených postupom uvedeným v kapitole 4.3.5 v závislosti na čase. Vzorky boli uchovávané pri laboratórnej teplote pri konštantnej vlhkosti bez prístupu svetla a boli premeriavané v časových intervaloch po 1, 2, 4, 7, 9, 14 a 22 dňoch. Boli merané viskoelastickými testami.

Všetky údaje boli následne zo softwaru reometra exportované do programu Excel a vyhodnotené do grafov.



Obr. 17: Reometer typu ARG2 Rheometr TA Instruments

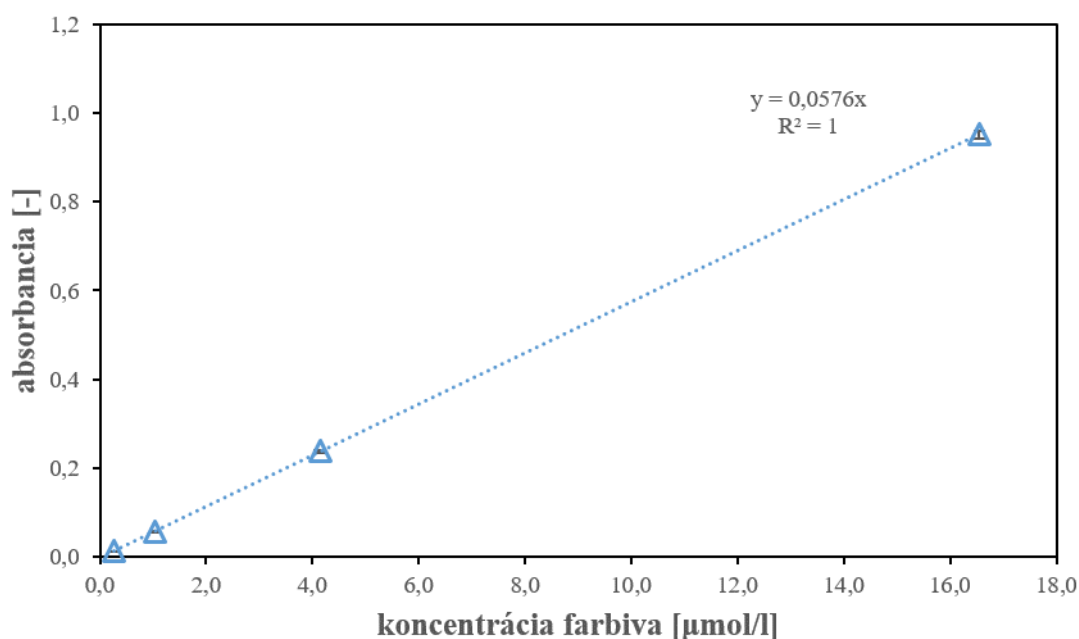
5 VÝSLEDKY A DISKUSIA

5.1 UV-VIS spektrofotometria

V nasledujúcich kapitolách sú uvedené výsledky z merania pomocou UV-VIS spektrofotometru. Bolo merané postupné uvoľňovanie hydrofóbného farbiva Sudánu III z matrice agarózového hydrogélu do prostredia deionizovanej vody alebo fyziologického roztoku. U všetkých vzoriek bola meraná absorbancia pre rozsah vlnových dĺžok od 400 do 800 nm.

5.1.1 Stanovenie kalibračnej priamky Sudánu III

Obr. 18 zobrazuje závislosť absorbancie na koncentrácii kalibračného štandardu, farbiva Sudánu III. Bola pripravená sada štandardných roztokov podľa kapitoly 4.3.1. Farbivo bolo rozpustené v prostredí etanolu. Kalibračná závislosť je univerzálny spôsob ako určiť koncentráciu neznámeho vzorku. Jednotlivé získané body boli preložené regresnou priamkou. K vyhodnoteniu množstva solubilizovaného farbiva v daných vzorkách bola použitá získaná rovnica regresie. Chybové úsečky v grafe sú označené smerodajnou odchýlkou, ktorá je avšak vo všetkých prípadoch veľmi malá a v grafe nepatrná.



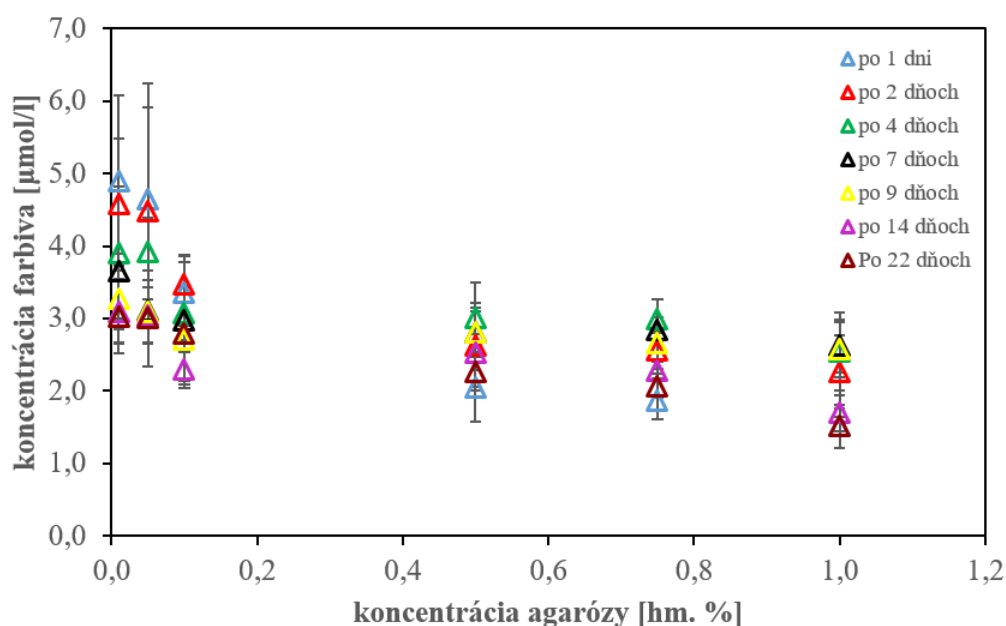
Obr. 18: Kalibračná priamka Sudánu III v prostredí etanolu

5.1.2 Sledovanie postupného uvoľňovania farbiva Sudánu III z hydrogélovej matrice do prostredia deionizovanej vody

Na Obr. 19 je zobrazená koncentračná rada agarózy ihneď po zaliati dvojnásobným objemom deionizovanej vody. Posledné tri vzorky obsahujú vyššiu koncentráciu agarózy 0,5 %, 0,75 % a 1 %, takže tvoria tuhý gél, ktorý je vizuálne pozorovaný. Preto po zaliatí deionizovanou vodou vidíme na spodku tuhý gél zafarbený rozpusteným farbivom Sudánu III pomocou micel a na vrchu je číra voda. U prvých troch vzorkách, kde je nízka koncentrácia agarózy sa nevytvoril pred zaliatím dvojnásobným objemom vody taký tuhý gél, takže po zaliatí vodou došlo k premiešaniu jednotlivých zložiek. Všetky vzorky boli zmerané na UV-VIS spektrofotometru po jednotlivých dňoch. Vždy bola odpipetovaná do kyvety horná vrstva a bolo sledované postupné uvoľňovanie farbiva z gélu.



Obr. 19: Fotografia koncentračnej rady agarózy 0,01 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,5 %, 0,75 % a 1 % v konštantnej koncentrácii Septonexu v prostredí deionizovanej vody s farbivom

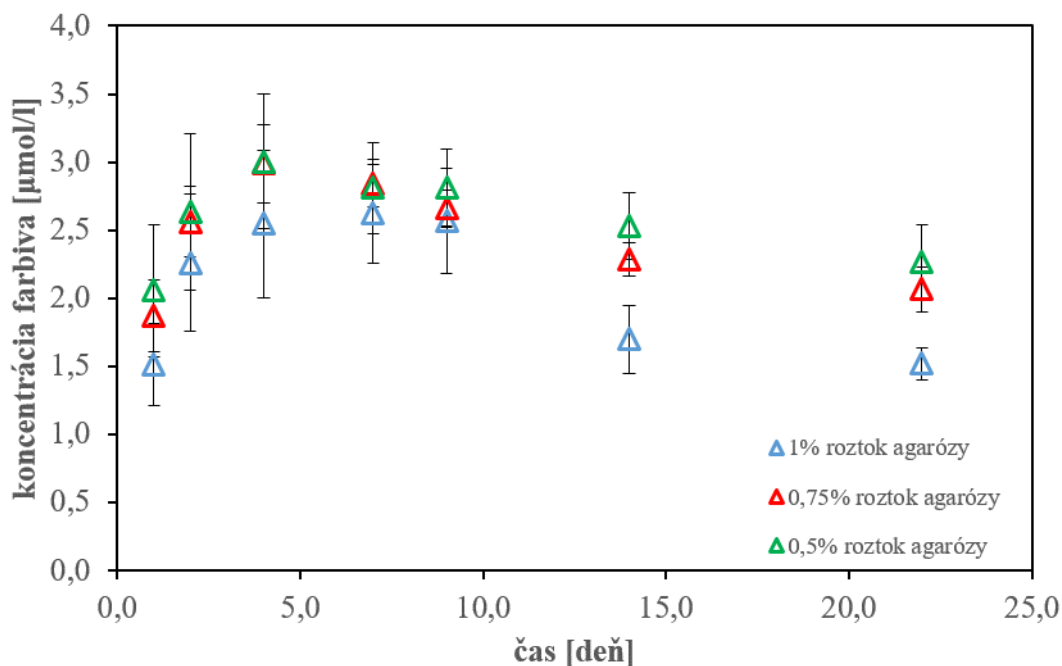


Obr. 20: Graf závislosti koncentrácie farbiva Sudánu III na hmotnostnej koncentrácii agarózy meraných po jednotlivých dňoch

Obr. 20 predstavuje závislosť koncentrácie rozpusteného farbiva Sudánu III na hmotnostnej koncentrácii agarózy, vzorky boli pripravené podľa kapitoly 4.3.2. Pri príprave bola zvolená koncentrácia Septonexu $20 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ aby sa rozpustilo čo najviac farbiva. Ako je vidieť z grafu na Obr. 20 dochádzalo k postupnému uvoľňovaniu farbiva Sudánu III do prostredia deionizovanej vody. Na základe kalibračnej priamky bolo vypočítané množstvo rozpusteného farbiva z nameraných hodnôt absorbancie pre jednotlivé vzorky. V rovnici lineárnej regresie v kalibračnej priamke premenná y odpovedá nameranej hodnote absorbancie a premenná x označuje koncentráciu pripraveného roztoku. U prvých troch hmotnostných koncentráciách agarózy 0,01 %, 0,05 % a 0,1 % nemôžeme jednoznačne usúdiť, či sa s časom postupne uvoľňovalo viac farbiva, lebo koncentrácie agarózy boli tak nízke, že sa ešte nevytvoril pevný a tuhý gél ako pri použití vyšších koncentráciách agarózy. Preto pri ďalších experimentoch boli zvolené už len vyššie koncentrácie agarózy 0,5 %, 0,75 % a 1 %.

Nasledujúci graf na Obr. 21 znázorňuje závislosť koncentrácie farbiva Sudánu III na čase pre vybrané vyššie koncentrácie agarózy. Vzorky boli premerané v časových intervaloch po 1, 2, 4, 7, 9, 14 a 22 dňoch. Z grafu vyplýva, že so zvyšujúcim sa časom dochádza k postupnému uvoľňovaniu farbiva až do 9 dňa. Avšak po 14 a 22 dňoch koncentrácia prejde farbiva z hydrogélovej matrice do prostredia deionizovanej vody postupne klesá. Dôvodom môže byť, že agaróza môže obsahovať prímеси nabitých sulfátových alebo pyruvátových skupín [86], ktoré sú záporne nabité a môžu tak reagovať so Septonexom, ktorý má kladný náboj. Tým pádom by mohlo dochádzať k rozpadu micel (Septonex sa vráti do gélu kvôli interakcii so zápornými nábojmi) a k následnému uvoľneniu rozpusteného farbiva. Ďalším vysvetlením môže byť následná degradácia gélu po 14 dňoch od prípravy vzoriek. Preto boli vybrané hmotnostné koncentrácie agarózy 0,75 % a 1 % premerané na reometru. Výsledky sú uvedené v kapitole 5.2.2.

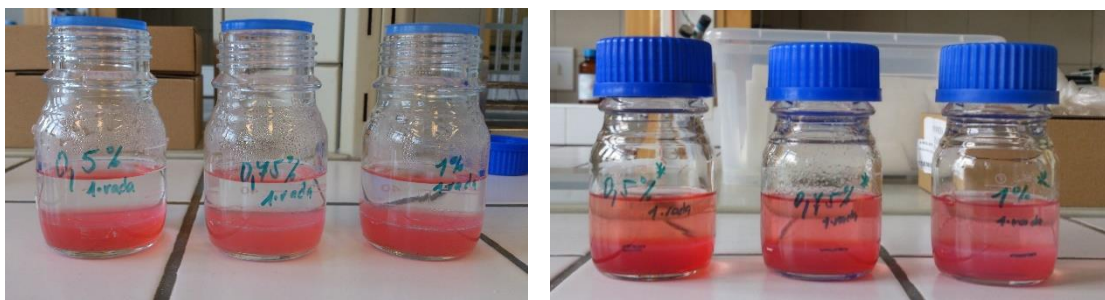
Ako je vidieť z grafu na Obr. 21 tiež vyplýva, že s rastúcou koncentráciou agarózy klesá množstvo prejde farbiva. Dôvodom je, že pri najvyššej koncentrácii agarózy 1 % je vytvorená gélová sieť taká pevná a tuhá, že rozpustené farbivo s micelami udržiava viac a viac im tak bráni prechodu z gélu do prostredia deionizovanej vody. Takže prejde farbiva s micelami do prostredia deionizovanej vody je menej ako pri hmotnostných koncentráciách agarózy 0,75 % a 0,5 %.



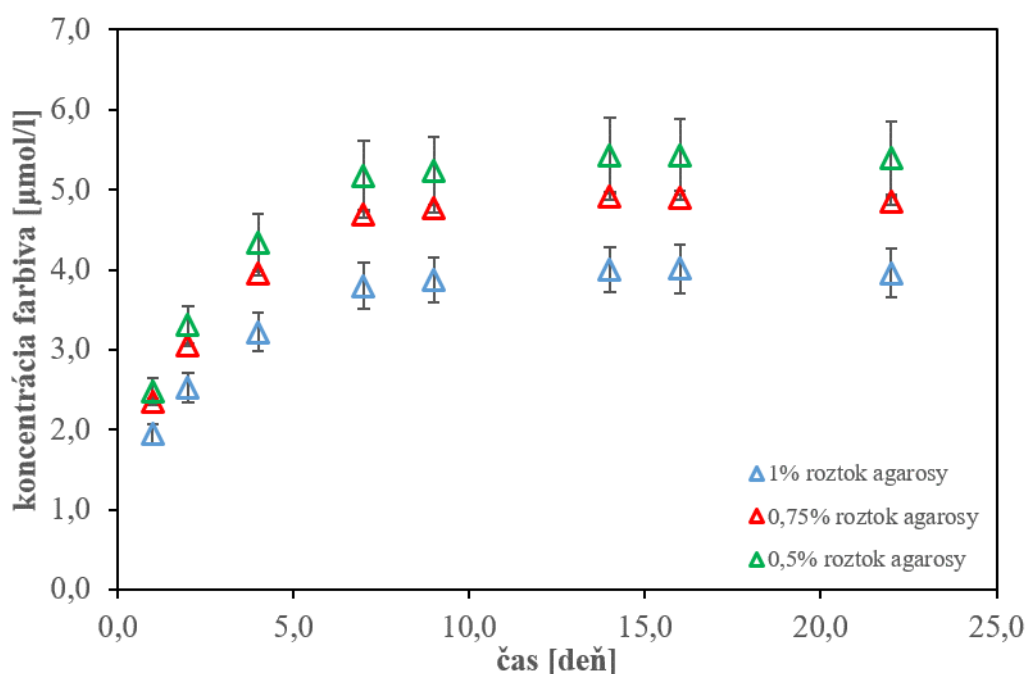
Obr. 21: Graf závislosti koncentrácie farbiva Sudánu III na čase s použitím 0,5%, 0,75% a 1% agarózy

5.1.3 Sledovanie postupného uvoľňovania farbiva Sudánu III z hydrogélovej matrice do prostredia fyziologického roztoku

Na Obr. 22 sú fotografie koncentračnej rady agarózy 0,5 %, 0,75 % a 1 % pripravenej podľa kapitoly 4.3.3 a zaliatej dvojnásobným množstvom fyziologického roztoku. Obrázok vľavo bol vyfotografovaný ihneď po zalíatí gélov fyziologickým roztokom a obrázok vpravo bol vyfotografovaný po 1 dni. Môžeme si všimnúť, že postupné uvoľňovanie farbiva z matrice gélu bolo pozorované aj vizuálne už po 1 dni. V porovnaní s Obr. 19 je na Obr. 22 výrazne zafarbenie gélov farbivom Sudánu III. Dôvodom je, že tieto gély boli pripravené v prostredí fyziologického roztoku. Soľ viac podporila rozpúšťanie farbiva lebo vo fyziologickom roztoku sa posúva hodnota kritickej micelárnej koncentrácií (CMC) k nižším hodnotám, takže sa tam vytvorilo viac micel, ktoré solubilizovali farbivo.



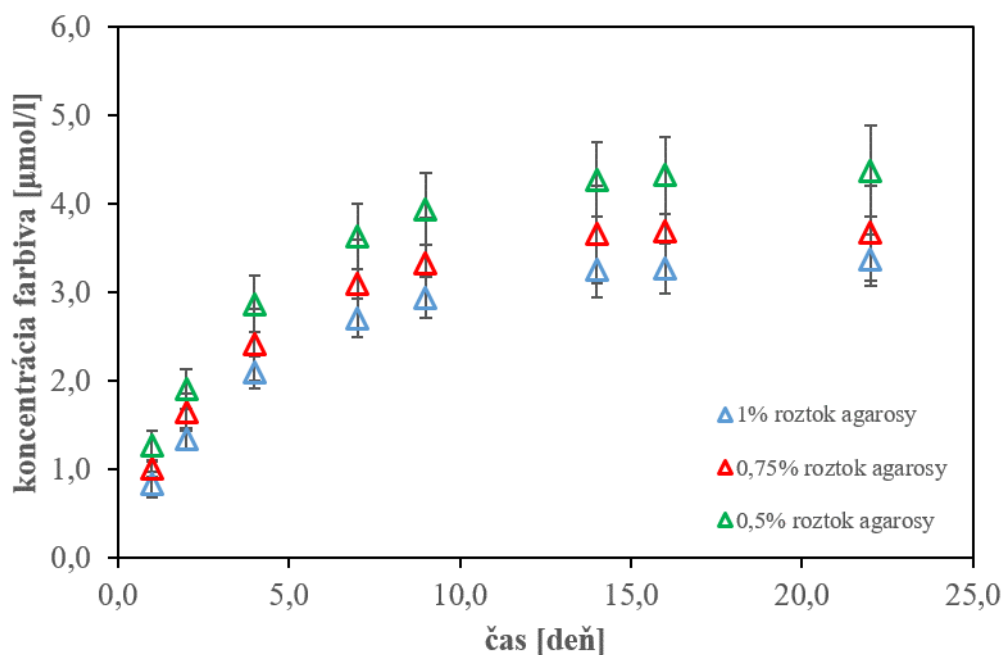
Obr. 22: Fotografie koncentračnej rady agarózy 0,5 %, 0,75 % a 1 % v konštantnej koncentrácii Septonexu v prostredí fyziologického roztoku s farbivom. Fotografia naľavo je vyfotená hneď po zaliatí dvojnásobným množstvom fyziologického roztoku a napravo po 1 dni



Obr. 23: Graf závislosti koncentrácie farbiva Sudánu III na čase uvoľneného z agarózového hydrogélu pripraveného vo fyziologickom roztoku do prostredia fyziologického roztoku s použitím 0,5%, 0,75% a 1% agarózy

V grafu na Obr. 23 je vynesená závislosť koncentrácie farbiva Sudánu III na čase pre vybrané vyššie hmotnostné koncentrácie agarózy. Vzorky boli premerané v časových intervaloch po 1, 2, 4, 7, 9, 14, 16 a 22 dňoch. Ako je vidieť z grafu, tak so zvyšujúcim sa počtom dní dochádza k nárastu koncentrácie uvoľneného farbiva z gélovej matrice až do 9 dňa. Po 9 dňoch došlo k ustáleniu hodnôt. V tomto prípade nedochádza k znižovaniu koncentrácie uvoľneného farbiva po 9 dňoch ako v kapitole 5.1.2, ale koncentrácie uvoľneného farbiva sú ďalej konštantné. Príčinou môže byť, že v prostredí fyziologického roztoku sa vytvorilo viac micel, ktoré rozpúšťali farbivo a pri difúzií micel so zapuzdrovaným farbivom do prostredia fyziologického roztoku sa ešte viac podporila tvorba micel, takže sa rozpustilo viac farbiva Sudánu III.

Z grafu na Obr. 23 opäť klesá množstvo prejdeného rozpusteného farbiva s rastúcou koncentráciou agarózy, lebo pri najvyššej koncentrácii agarózy 1 % je vytvorený gél veľmi rigidný a vytvorená gelová sieť je taká hustá a pevná, že rozpustené farbivo s micelami udržiava viac. Takže do prostredia fyziologického roztoku nad gélom sa dostane menej rozpusteného farbiva s micelami ako pri koncentráciách agarózy 0,75 % a 0,5 %, kde vytvorená gelová sieť nie je taká hustá a pevná, takže farbivo s micelami podlieha difúzií ľahšie, nemusí prekonávať tak hustú gelovú sieť.



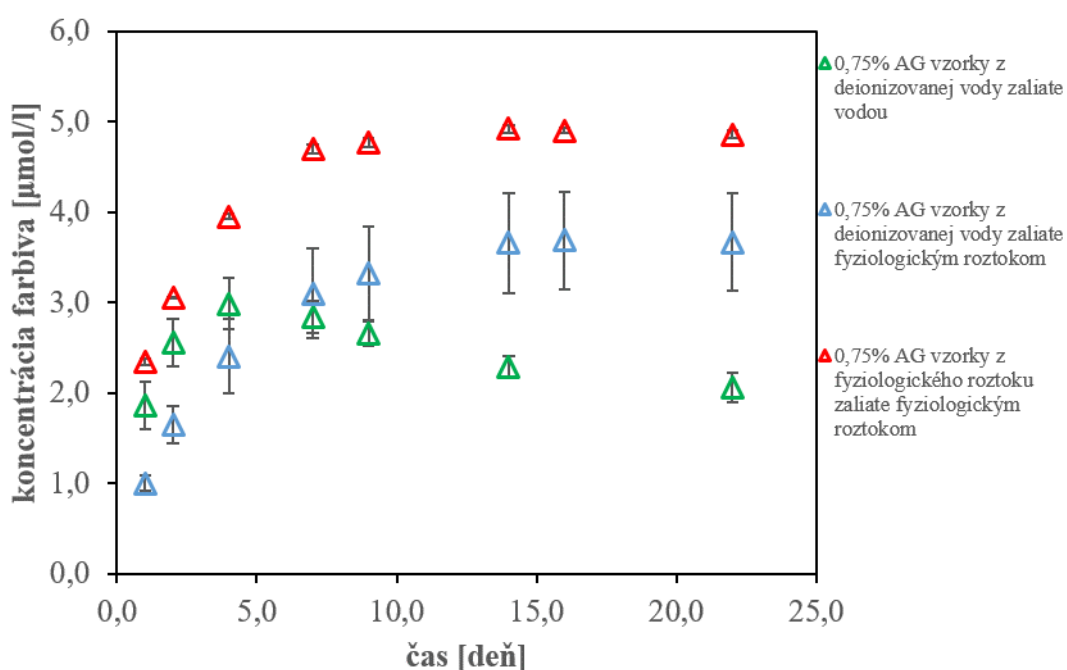
Obr. 24: Graf závislosti koncentrácie farbiva Sudánu III na čase uvoľneného z agarózového hydrogélmu pripraveného v deionizovanej vode do prostredia fyziologického roztoku s použitím 0,5%, 0,75% a 1% agarózy

Graf na Obr. 24 znázorňuje závislosť koncentrácie farbiva Sudánu III na čase pre vybrané vyššie koncentrácie agarózy. Agarózové gély boli pripravené zo zásobného roztoku Septonexu pripraveného v deionizovanej vode a bolo sledované postupné uvoľňovanie farbiva z gélu do fyziologického roztoku. Vzorky boli opäť premerané v časových intervaloch po 1, 2, 4, 7, 9, 14, 16 a 22 dňoch. Z grafu vyplýva, že znova dochádza so zvyšujúcim sa časom k nárastu koncentrácie uvoľneného farbiva z gélov až do ustálenia hodnôt koncentrácií uvoľneného farbiva.

Ako je vidieť z nameraných a vypočítaných údajov bola overená schopnosť postupného uvoľňovania rozpusteného farbiva v micelách z gelových matic. Tento modelový vzor, ktorý imituje normálne nerozpustné nepolárne liečivo by sa mohol dať použiť v oblasti cielených nosičov so schopnosťou postupného uvoľňovania liečiva v čase.

Pre porovnanie vplyvu prostredia na rozpustnosť farbiva bol vynesý graf závislosti koncentrácie farbiva Sudánu III na čase pre jednu koncentráciu agarózy, 0,75 % pre prehľadnosť. V grafe na Obr. 25 si môžeme všimnúť, že gély pripravené vo fyziologickom roztoku majú najvyššie hodnoty koncentrácií uvoľneného farbiva

Sudánu III do prostredia fyziologického roztoku. Soľ podporila tvorbu micel a tie rozpustili viac hydrofóbného farbiva Sudánu III. Pri géloch vytvorených z deionizovanej vody a zaliatých fyziologickým roztokom sú hodnoty koncentrácií uvoľneného farbiva Sudánu III v prvých dňoch uvoľňovania trochu nižšie s porovnaním so vzorkami gélov pripravených z deionizovanej vody a zaliatých tiež deionizovanou vodou. Ale so zvyšujúcim sa časom hodnoty koncentrácií farbiva narastajú. Je to preto, že keď miceli so zapuzdrovaným farbivom Sudánu III prešli z prostredia deionizovanej vody do prostredia fyziologického roztoku, tak sa viac podporila tvorba micel, takže sa rozpustilo viac farbiva.



Obr. 25: Graf závislosti koncentrácie farbiva Sudánu III na čase pre jednu hmotnostnú koncentráciu agarózy, 0,75 %

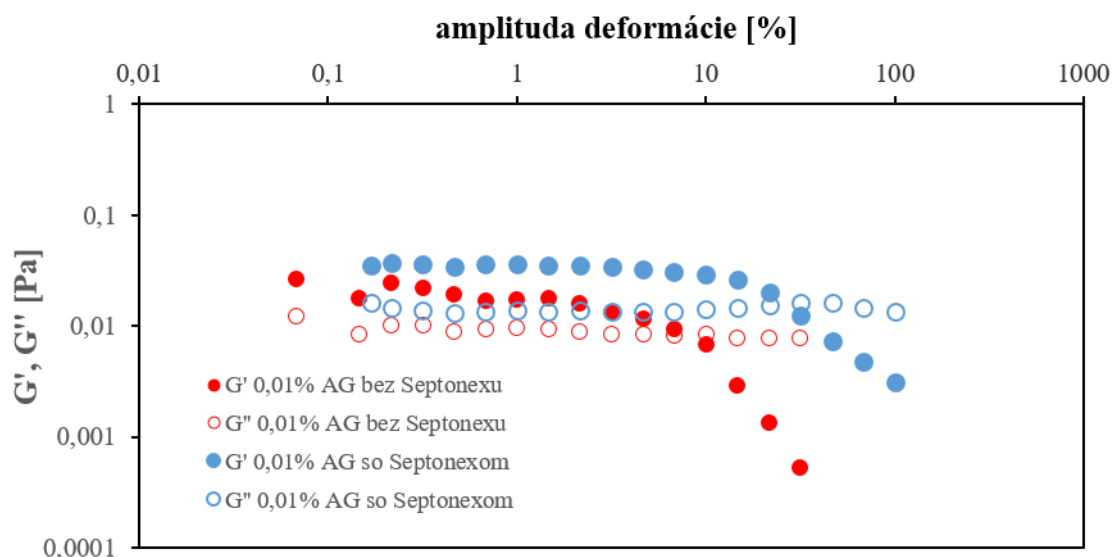
5.2 Reológia

V nasledujúcich kapitolách sú uvedené výsledky z merania pomocou reometeru typu ARG2. Boli vykonané dva testy, deformačný amplitúdový test pre zistenie konštantnej hodnoty amplitúdy deformácie a frekvenčné testy pre zistenie vlastností.

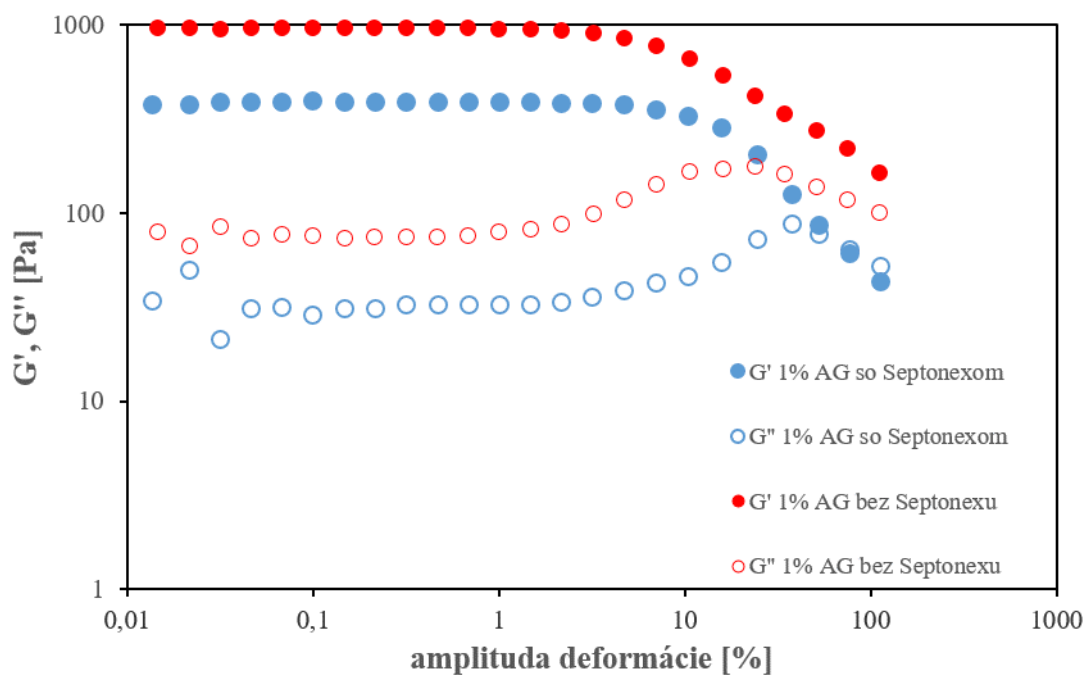
5.2.1 Štúdium vplyvu Septonexu na proces gelácie

Hlavným cieľom oboch testov bolo zistiť ako sa prídavok Septonexu prejaví na výsledných reologických charakteristikách, či výrazným spôsobom ovplyvňuje finálne mechanické vlastnosti agarózových hydrogélů. Najprv bol vykonaný deformačný test, ktorého cieľom bolo nájsť oblasť lineárnej viskoelasticity (LVO) a zistiť tak konštantnú hodnotu amplitúdy deformácie. LVO je oblasť, kedy odozva viskoelastických modulov je nezávislá na aplikovanej amplitúde deformácie a zároveň charakterizuje oblasť vratných a nevratných

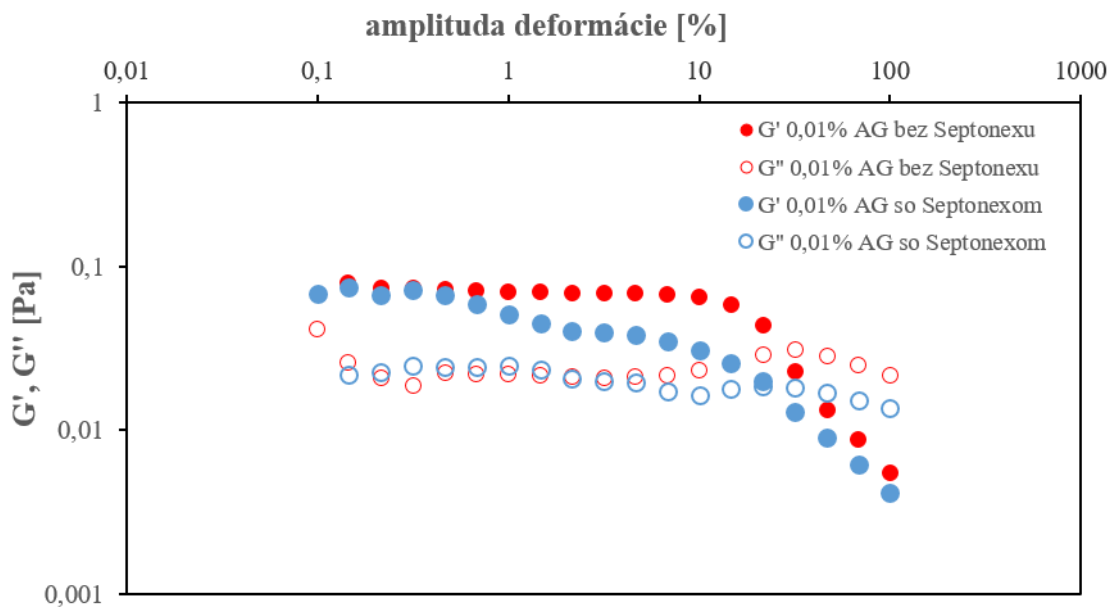
deformácií. V nasledujúcich grafoch je zaznamenaná závislosť elastického a viskózneho modulu na zmene amplitúdovej deformácie. Ako je vidieť z grafov na Obr. 26 a Obr. 28 modul G' je aj pri nízkej koncentrácii agarózy stále vyšší než modul G'' . Takže aj pri veľmi nízkej koncentrácii agarózy 0,01 % sa jedná o látku elastického charakteru. V grafoch na Obr. 27 a Obr. 29 si môžeme všimnúť, že s rastúcou koncentráciou agarózy dochádza k nárastu hodnôt oboch modulov. Dôvodom je, že u 1% agarózy sa vytvorí hustejšia vnútorná sieť, gél je pevnejší a je tu na seba naviazaných viac častíc. Vplyv Septonexu na proces vzniku jednotlivých hydrogélů bol hodnotený najprv vizuálne. Bola sledovaná tuhosť respektíve tekutosť gélov. Pri porovnaní vzoriek s a bez Septonexu neboli pozorované žiadne zmeny. Avšak v grafoch na Obr. 27 a Obr. 29 s použitím agarózy o hmotnostnej koncentrácii 1 % sú absolútne hodnoty modulov posunuté o kúsok nižšie so Septonexom v porovnaní so vzorkami bez Septonexu. Čo nasvedčuje tomu, že čistá agaróza bez Septonexu je rigidnejšia štruktúra. Takže Septonex môže spôsobovať malú zmenu mechanických vlastností. Ale zásadné rozdiely tam nebudú lebo oblasť lineárnej viskoelasticity je rovnaká pre vzorky so Septonexom aj bez Septonexu a hodnoty jednotlivých modulov sa v grafoch lámu pri rovnakých hodnotách. Z výsledných grafov ďalej vyplýva, že všetky vzorky gélu vykazujú širokú oblasť lineárnej viskoelasticity, to je oblasť, kde je odozva deformácie nezávislá na jej amplitúde. V týchto oblastiach nedochádza v dôsledku deformácie k nevratným zmenám štruktúry. Lineárne oblasti viskoelasticity končia okolo 10 % pri vzorkách a aj bez Septonexu a po tejto hodnote sú gélové štruktúry deformované. LVO sú v grafoch ilustrované konštantnými hodnotami viskózných a elastických modulov. Týmto testom bolo zistené pri akej veľkej hodnote deformácie sa začne gélová štruktúra rúcať. Všetky zmerané vzorky podľahli týmto zmenám, ale každý inou rýchlosťou a pri iných hodnotách deformácie.



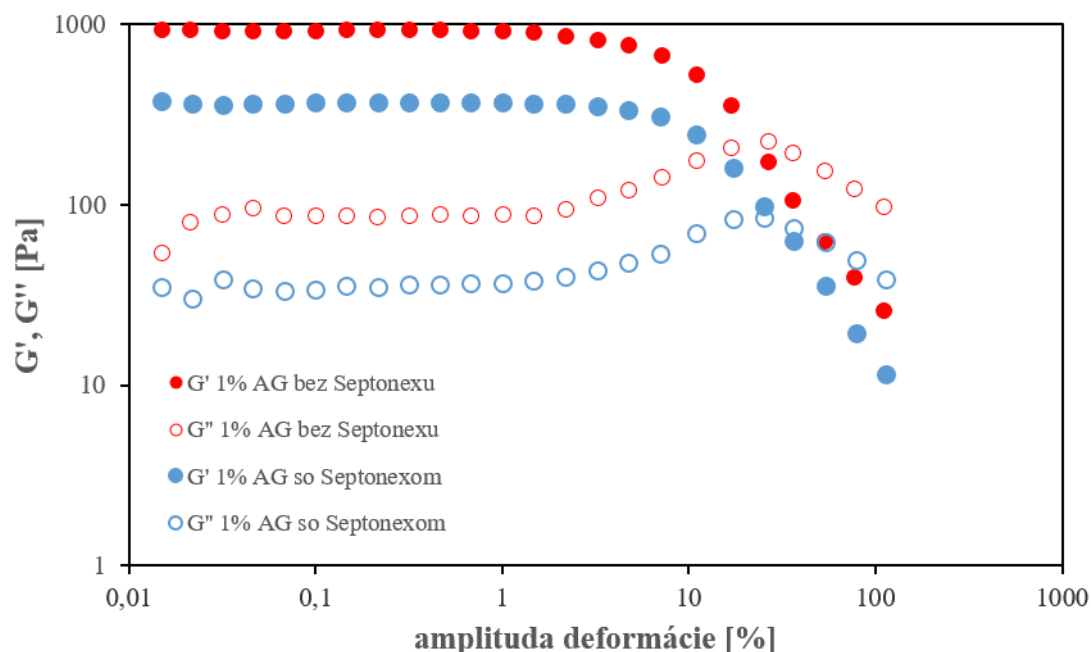
Obr. 26: Porovnanie závislosti viskoelastických modulov na zmene amplitúdy deformácie pri konštantnej frekvencii 1 Hz pre agarózový hydrogél o hmotnostnej koncentrácii 0,01 % v deionizovanej vode so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno)



Obr. 27: Porovnanie závislosti viskoelastických modulov na zmene amplitúdy deformácie pri konštantnej frekvencii 1 Hz pre agarózový hydrogél o hmotnostnej koncentrácii 1 % v deionizovanej vode so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno)

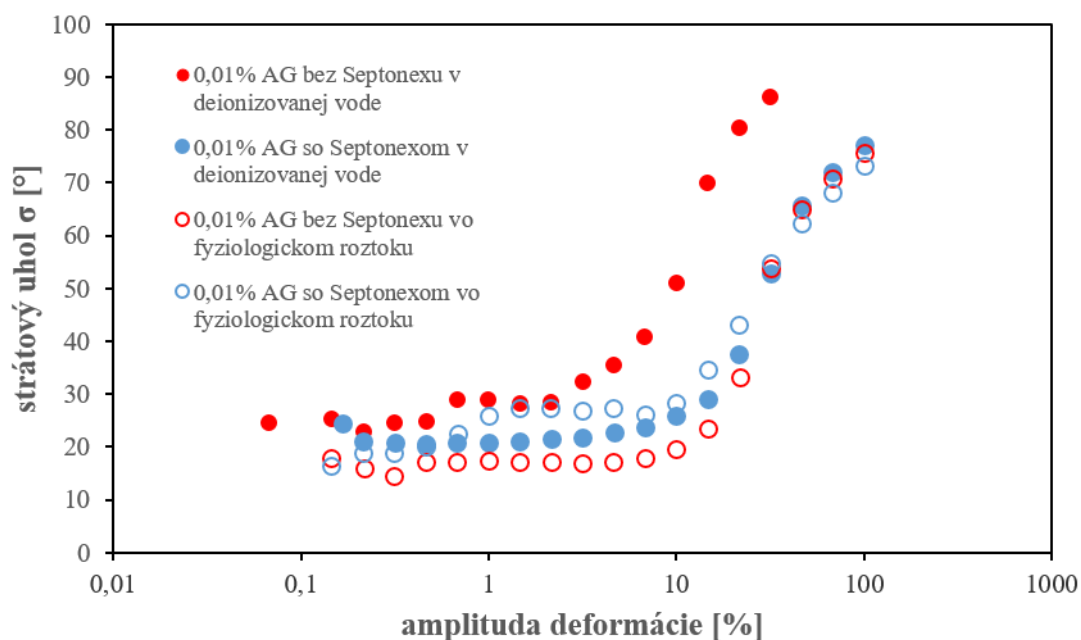


Obr. 28: Porovnanie závislosti viskoelastických modulov na zmene amplitúdy deformácie pri konštantnej frekvencii 1 Hz pre agarózový hydrogél o hmotnostnej koncentrácii 0,01 % vo fyziologickom roztoku so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno)

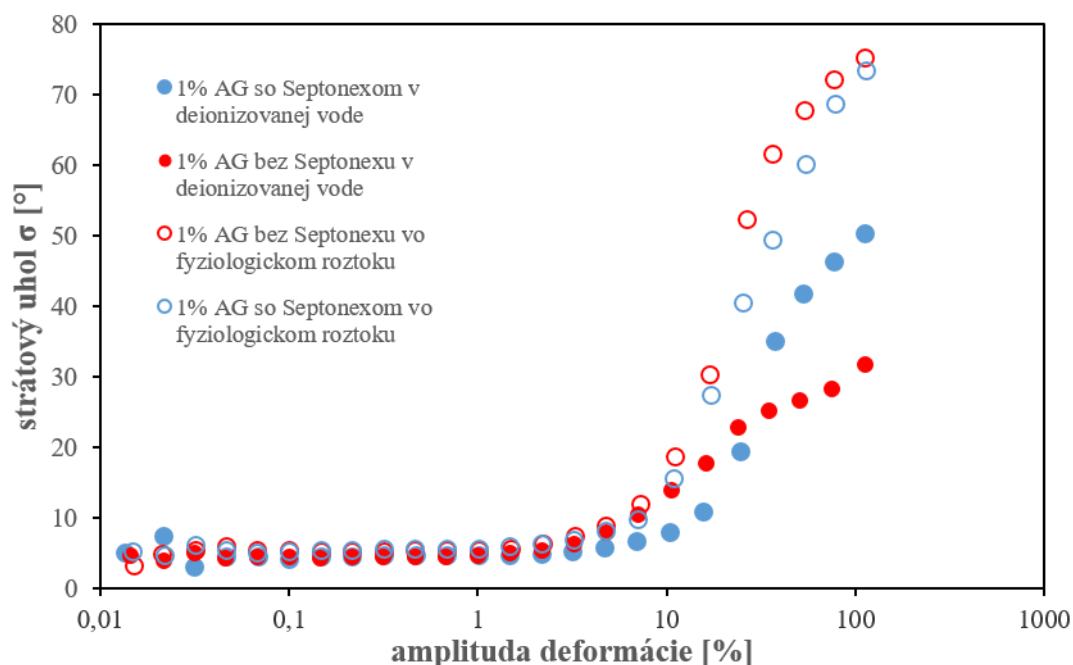


Obr. 29: Porovnanie závislosti viskoelastických modulov na zmene amplitúdy deformácie pri konštantnej frekvencii 1 Hz pre agarózový hydrogél o hmotnostnej koncentrácii 1 % vo fyziologickom roztoku so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno)

Porovnanie závislosti stratových uhlov na amplitúde deformácie je graficky znázornené na Obr. 30 a Obr. 31. Pre prehľadnosť je osa x uvedená v logaritmickom meradle. Stratový uhol nám podáva informácie o elasticite a pevnosti vzoriek. Hodnota stratového uhlu 45° značí viskoelastické chovanie, ak sú hodnoty stratového uhlu vyššie ako 45° , tak skúmaná vzorka vykazuje viskózne chovanie. Naopak ak je nižší ako 45° , tak ide o elastický materiál. Z grafov vyplýva, že pri nízkych amplitúdach deformácie je aj stratový uhol nízky. Po prekročení určitej hodnoty amplitúdy deformácie dochádza k výraznému nárastu hodnoty stratového uhlu. Vzorky s hmotnostnou koncentráciou agarózy 0,01 % majú s porovnaním s gélmi s koncentráciou agarózy 1 % kratšiu hodnotu LVO, respektíve nižšiu rigiditu uzlov siete, čo je dané jeho tekutejším charakterom. V grafe na Obr. 31 je vidieť, že Septonex nemá výrazný vplyv na tvorbu gélov, lebo hodnota LVO v porovnaní so vzorkami so Septonexom a bez Septonexu končí na rovnakej hodnote, približne 10 %.

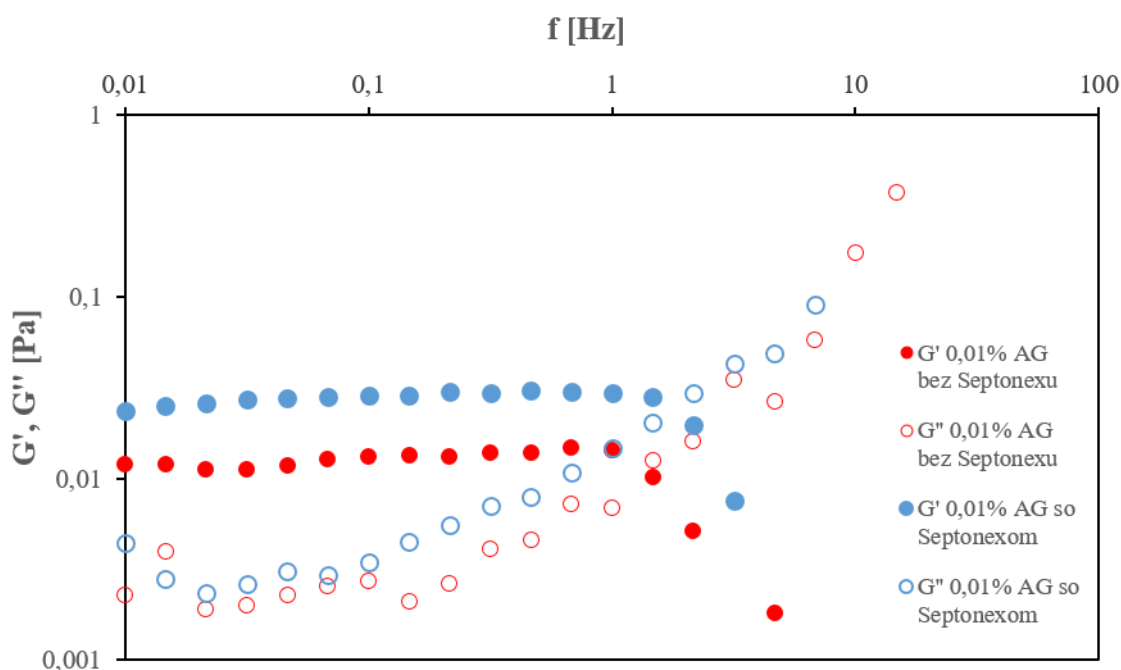


Obr. 30: Porovnanie závislosti stratového uhlu na meniacej sa amplitúde deformácie pri konštantnej frekvencii 1 Hz pre agarózový hydrogél 0,01 % so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno). Pre prehľadnosť sú gély v prostredí deionizovanej vody znázornené plnou guľičkou a v prostredí fyziologického roztoku prázdnu guľičkou

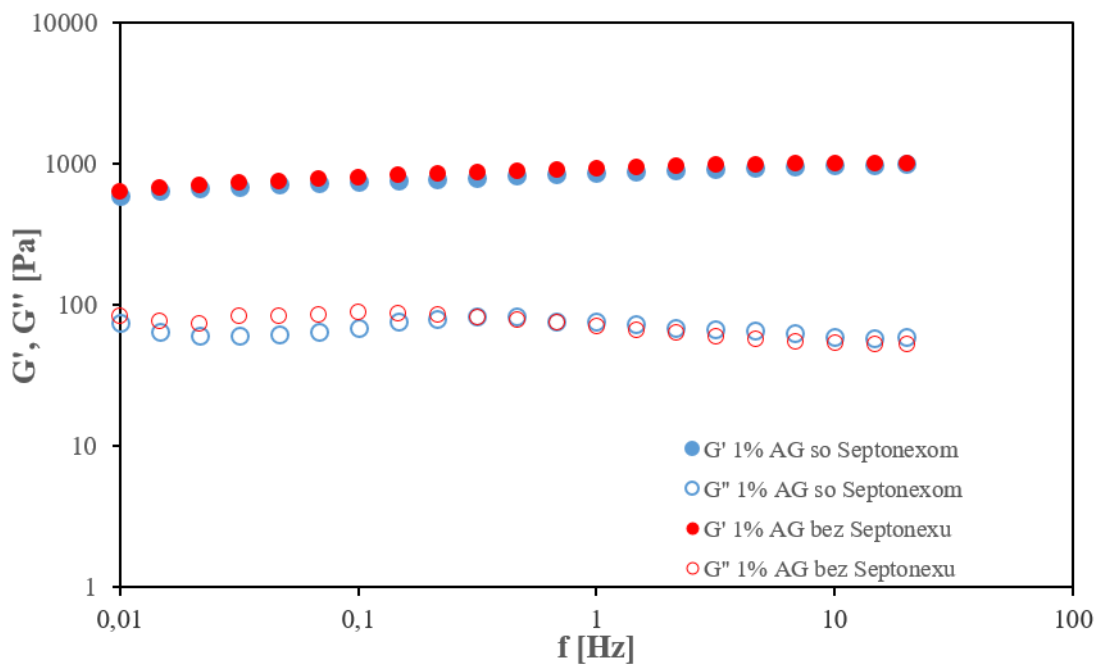


Obr. 31: Porovnanie závislosti stratového uhlu na meniacej sa amplitúde deformácie pri konštantnej frekvencii 1 Hz pre agarózový hydrogél 1 % so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno). Pre prehľadnosť sú gély v prostredí deionizovanej vody znázornené plnou guľičkou a v prostredí fyziologického roztoku prázdnu guľičkou

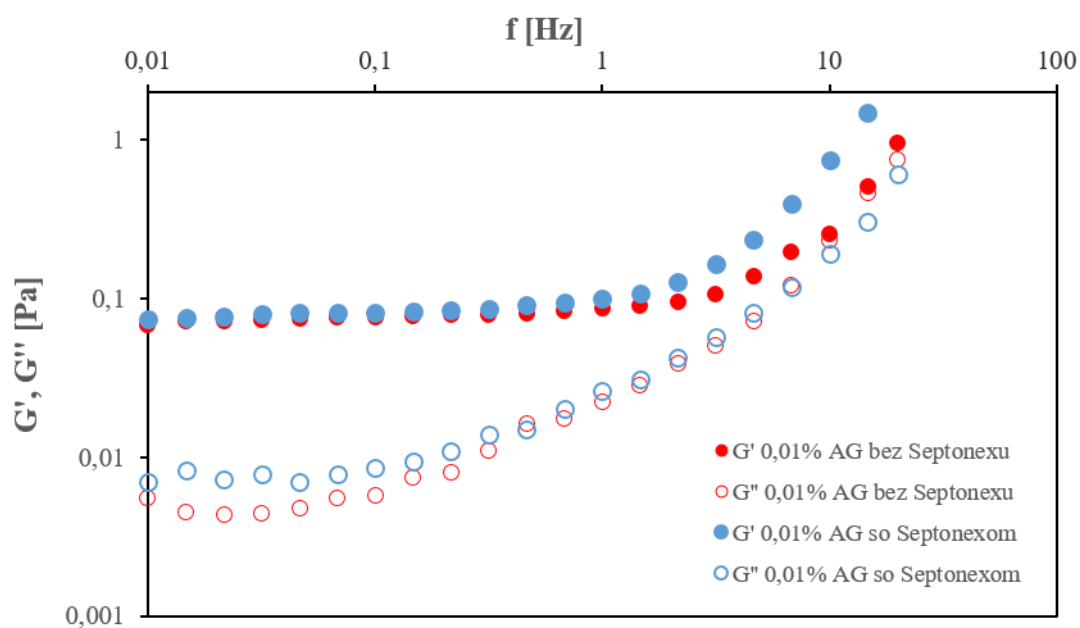
V nasledujúcich grafoch je zaznamenaný priebeh modulov G' a G'' a závislosti na frekvencii oscilácie. Z grafov na Obr. 32, Obr. 33, Obr. 34 a Obr. 35 je jasné, že vzorky vykazujú viskoelastické chovanie, kde je elastický modul G' vyšší ako modul viskózny G'' . U 1% agarózového hydrogélu je to skoro o rád vyššie, takže hydrogély disponujú s plnou sieťovanou štruktúrou. Môžeme teda tvrdiť, že skúmané hydrogély vykazujú viskoelastické chovanie s prevahou elasticity. Ako vidíme v nasledujúcich obrázkoch, tak frekvenčný test nepotvrdil, že prídavok Septonexu spôsobuje zmenu mechanických vlastností vzorku ani v jednom z disperzných prostredí. Ako vzorky s vodou, tak vzorky s fyziologickým roztokom. Pri hmotnostnej koncentrácii agarózy 1 % je krásne vidieť, že hodnoty modulov so Septonexom aj bez Septonexu sú skoro rovnaké. Pri použití hmotnostnej koncentracii 0,01 % sú hodnoty modulov veľmi nízke, takže aj rozdiel je malý.



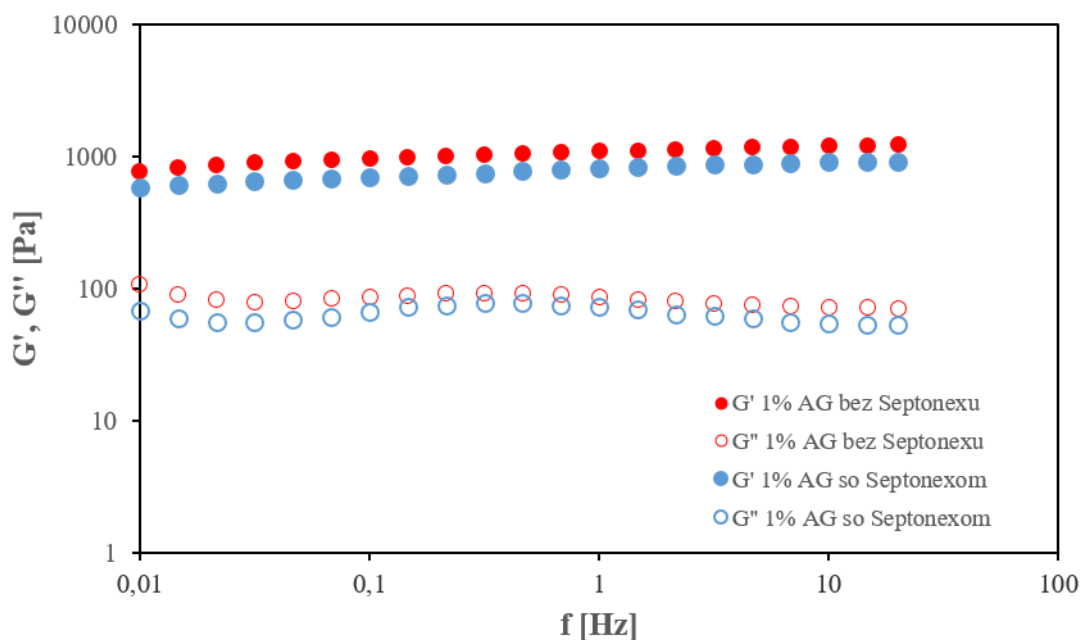
Obr. 32: Porovnanie závislosti viskoelastických modulov na zmene frekvencie oscilácie pri konštantnej amplitúde deformácie 0,5 % pre agarózový hydrogél o hmotnostnej koncentrácii 0,01 % v prostredí deionizovanej vody so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno)



Obr. 33: Porovnanie závislosti viskoelastických modulov na zmene frekvencie oscilácie pri konštantnej amplitúde deformácie 0,5 % pre agarózový hydrogél o hmotnostnej koncentrácii 1 % v prostredí deionizovanej vody so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno)

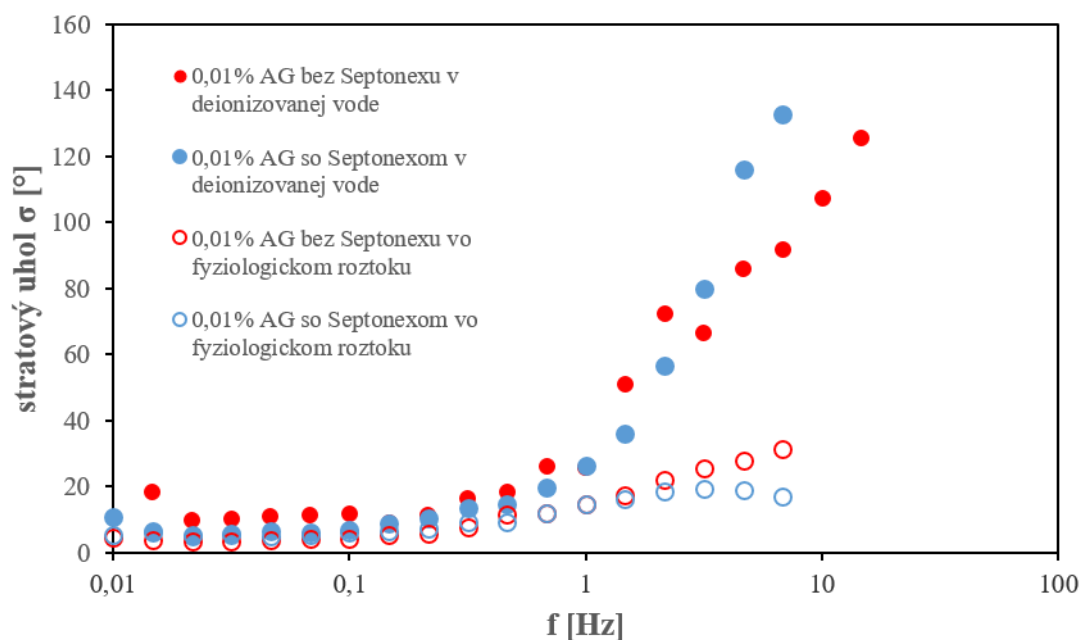


Obr. 34: Porovnanie závislosti viskoelastických modulov na zmene frekvencie oscilácie pri konštantnej amplitúde deformácie 0,5 % pre agarózový hydrogél o hmotnostnej koncentrácii 0,01 % v prostredí fyziologického roztoku so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno)

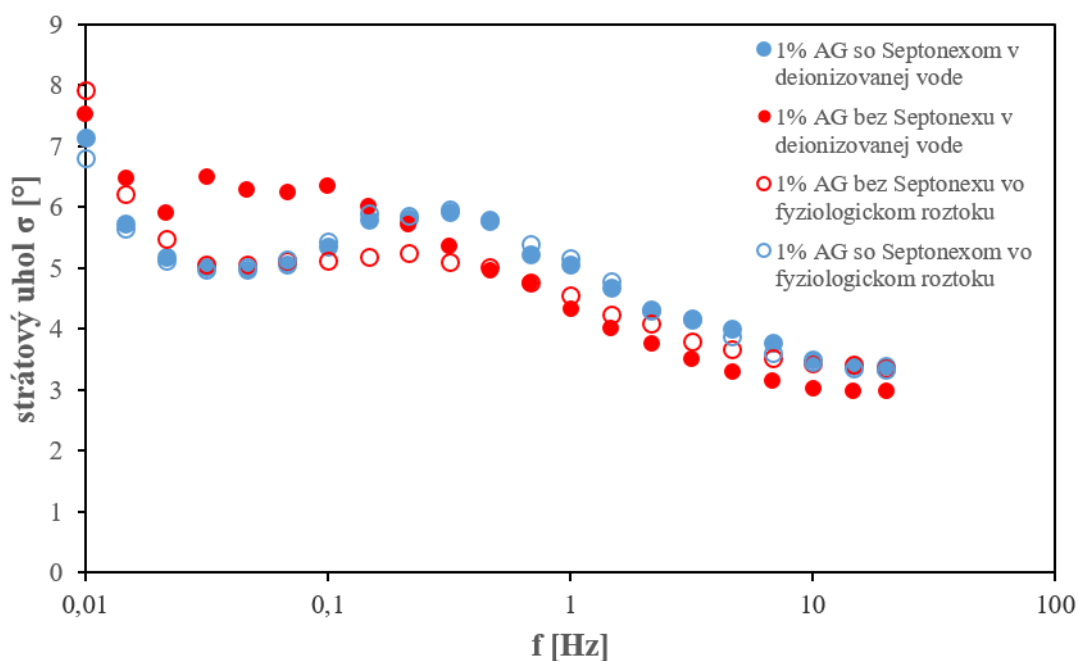


Obr. 35: Porovnanie závislosti viskoelastických modulov na zmene frekvencie oscilácie pri konštantnej amplitúde deformácie 0,5 % pre agarózový hydrogél o hmotnostnej koncentrácii 1 % v prostredí fyziologického roztoku so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno)

Pre stratové uhly v grafoch na Obr. 36 a Obr. 37 si môžeme všimnúť, že pri koncentrácii agarózy 0,01 % dochádza k prudšiemu nárastu hodnoty stratového uhlu s frekvenciou oscilácie v porovnaní s koncentraciou agarózy 1 %. Pri tejto koncentrácii dochádza naopak od určitej hodnoty stratového uhlu k lineárnemu znižovaniu. Hodnoty uhlu posunu sú vo všetkých prípadoch skoro rovnaké, takže sa potvrdzuje, že Septonex nemá vplyv na tvorbu gélu. V grafe na Obr. 36 majú krivky stratového uhlu ľahko exponenciálny charakter a veľkosť uhlu sa pohybuje okolo 20°. Avšak nastáva tam potom veľký posun k vyšším veľkostiam uhlu, čo nasvedčuje, že je tam výrazný vplyv viskóznej zložky deformácie. Avšak vo fyziologickom prostredí tento posun nie je taký výrazný ako v deionizovanej vode. Naopak v grafe na Obr. 37 sú hodnoty stratového uhlu nízke a dochádza k miernemu poklesu, čo nasvedčuje, že sa jedná o gély elastické. Dochádza tu k zvyšovaniu hodnoty stratového uhlu so znižujúcou sa frekvenciou, lebo gély sú pri nižších frekvenciách oscilácie viskóznejšie ako pri frekvenciách vyšších. Pri 1 % agaróze disperzné prostredie neovplyvňuje výrazne hodnotu stratového uhlu pri porovnaní fyziologického roztoku s deionizovanou vodou.



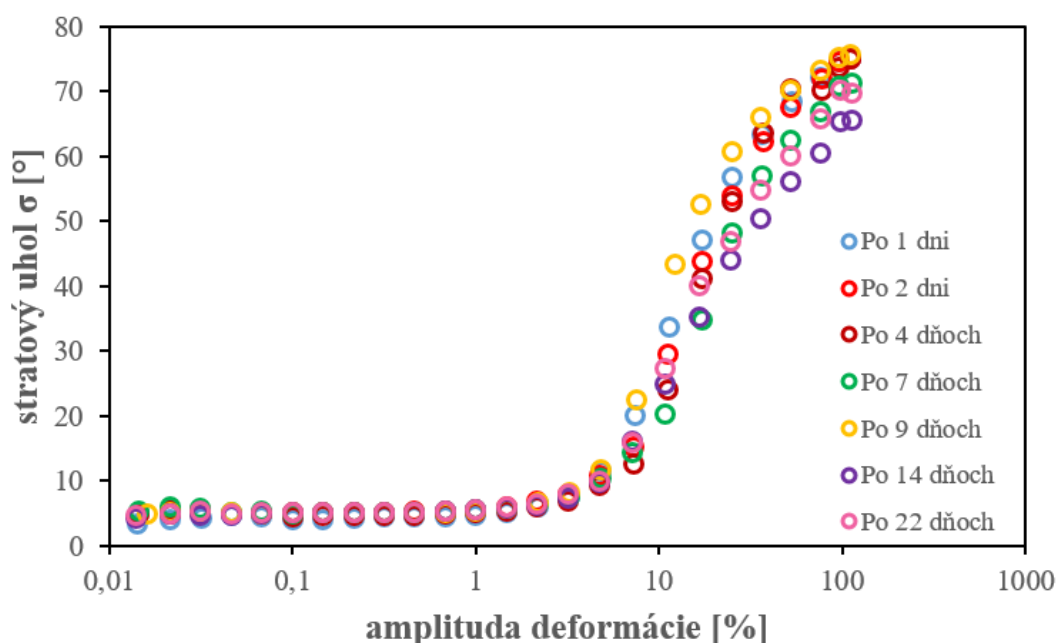
Obr. 36: Porovnanie závislosti stratového uhlu na meniacej sa frekvencii oscilácie pri konštantnej amplitúde deformácie 0,5 % pre agarózový hydrogél 0,01 % so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno). Pre prehľadnosť sú gély v prostredí deionizovanej vody znázornené plnou guľičkou a v prostredí fyziologického roztoku prázdnu guľičkou



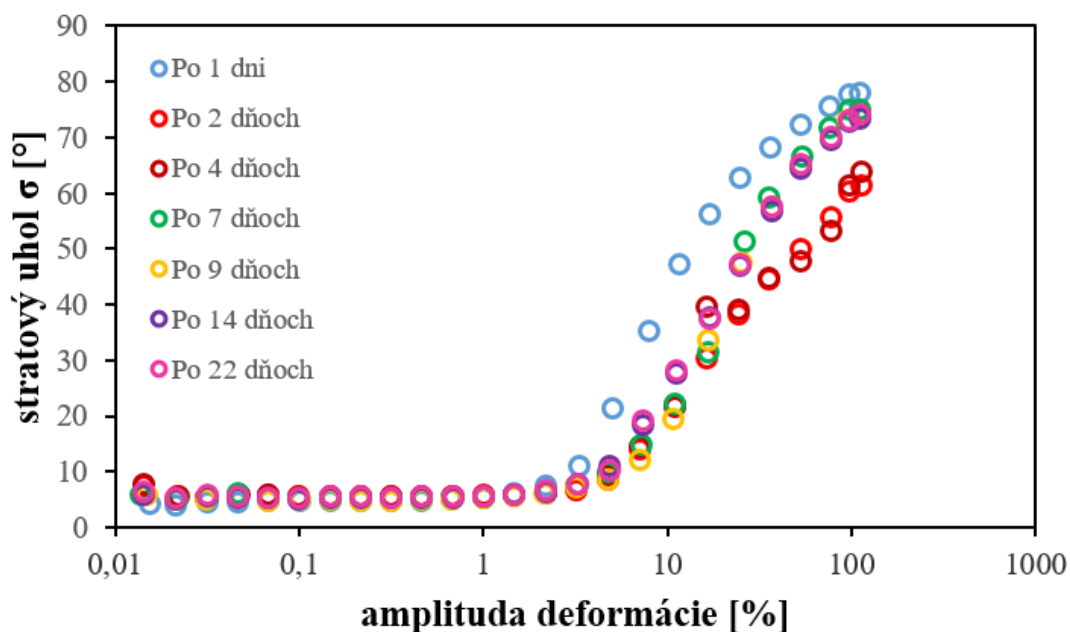
Obr. 37: Porovnanie závislosti stratového uhlu na meniacej sa frekvencii oscilácie pri konštantnej amplitúde deformácie 0,5 % pre agarózový hydrogél 1 % so Septonexom (modro) a bez Septonexu (červeno). Pre prehľadnosť sú gély v prostredí deionizovanej vody znázornené plnou guľičkou a v prostredí fyziologického roztoku prázdnu guľičkou

5.2.2 Sledovanie starnutia agarózových hydrogélů

Hlavným cieľom tohto experimentu bolo vysvetlenie klesajúcej koncentrácie prejdeného farbiva z hydrogélovej matrice do prostredia deionizovanej vody s časom, ako je uvedené v kapitole 5.1.2. Experiment mal teda overiť, či rastúca doba od prípravy hydrogélů má vplyv na mechanické vlastnosti. Vzorky boli premerané rovnakými testami s rovnakým nastavením ako v predchádzajúcom prípade. Prvým vykonaným testom bol opäť test deformačný s konštantnou hodnotou frekvencie oscilácie. Nastavenie meracieho systému je diskutované v kapitole 4.4.2 a vzorky boli pripravené podľa kapitoly 4.3.5. Cieľom deformačného testu bolo nájsť oblasť lineárnej viskoelasticity (LVO) a vybrať z nej konštantnú hodnotu amplitúdy deformácie (0,5 %) pre frekvenčné testy. V grafoch na Obr. 38 a Obr. 39 sú znázornené závislosti stratových uhlov na amplitúde deformácie. Stratový uhol vychádza s lineárnym stúpaním pre všetky dni merania. Dlhé oblasti LVO u oboch grafov naznačujú vysokú rigiditu a odolnosť uzlov siete. Táto oblasť končí pri oboch použitých koncentráciách agarózy a pri všetkých meraných dňoch približne v okolí 10 %. Po tejto limitnej hodnote dochádza k rozpadu gélovej siete, ktorá je deformovaná.

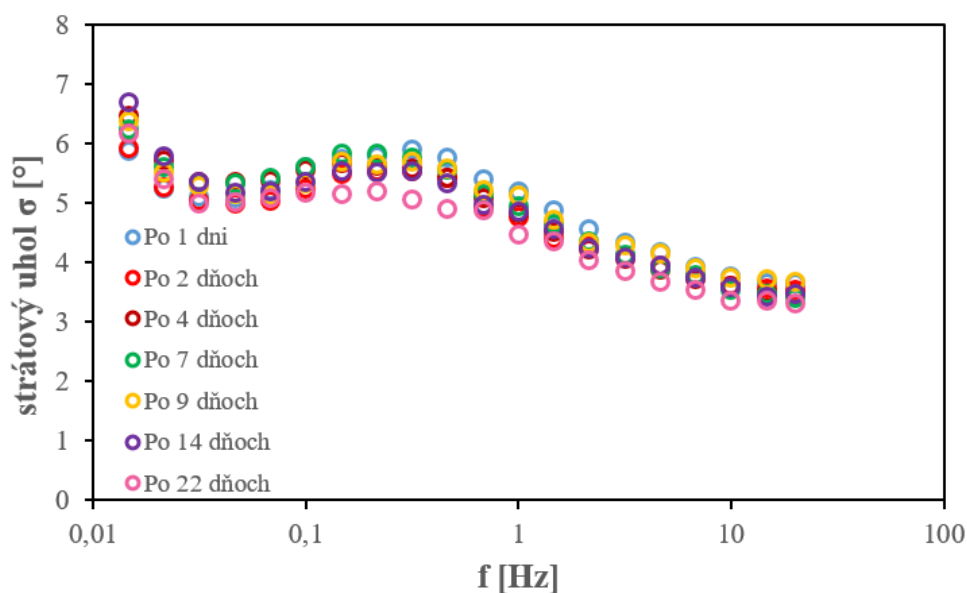


Obr. 38: Závislosť stratového uhlu na meniacej sa amplitúde deformácie pri konštantnej frekvencii 1 Hz pre agarózový hydrogél 1 %

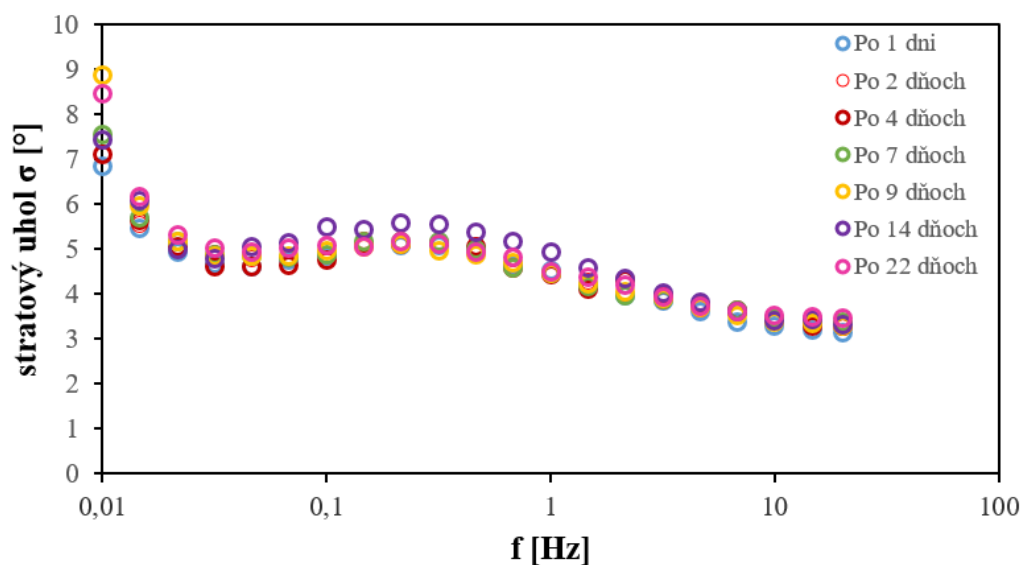


Obr. 39: Závislosť stratového uhlu na meniacej sa amplitúde deformácie pri konštantnej frekvencii 1 Hz pre agarózový hydrogél 0,75 %

V grafoch na Obr. 40 a Obr. 41 sú znázornené závislosti stratových uhlov na frekvenciách oscilácie pre agarózové hydrogély 1 % a 0,75 %. Hodnoty stratového uhlu sú pre oba grafy v celom rozsahu merania výrazne nižšie než 45° , čo potvrdzuje dominantnú elasticnú zložku materiálu. S rastúcou frekvenciou oscilácií dochádza u všetkých nameraných dňoch ku znižovaniu stratového uhlu, takže sa viac prejavuje elasticita hydrogélou. Z grafov na Obr. 40 a Obr. 41 tiež vyplýva, že stratový uhol sa v priebehu rastúcej doby od prípravy gélov výrazne nemení. U hmotnostnej koncentrácií agarózy 1 % sú hodnoty stratového uhlu mierne nižšie ako u koncentrácií agarózy 0,75 %. Dôvodom je, že agarózový hydrogél o koncentrácií 1 % disponuje plnou sieťovanou štruktúrou. Avšak priebeh stratového uhlu je rovnaký u oboch použitých koncentrácií a pri všetkých meraných dňoch a dochádza od určitej hodnoty k lineárnemu znižovaniu.



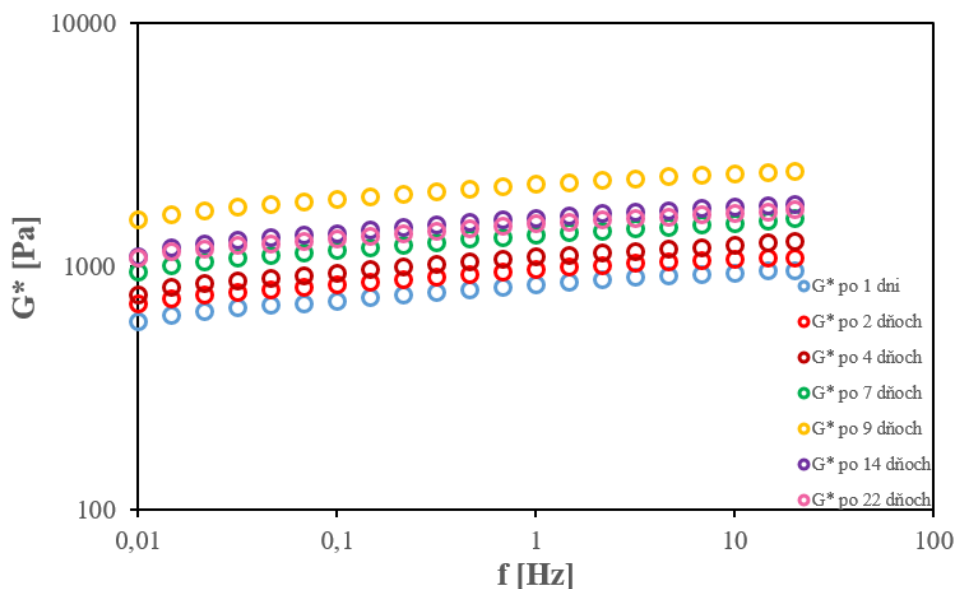
Obr. 40: Závislosť stratového uhlu na meniacej sa frekvencii oscilácie pri konštantnej amplitúde deformácie 0,5 % pre agarózový hydrogél 1 %



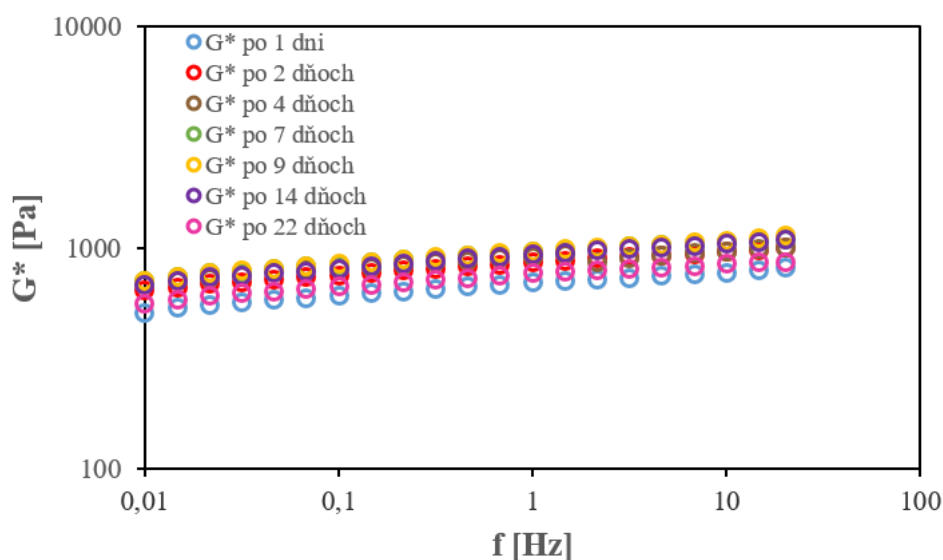
Obr. 41: Závislosť stratového uhlu na meniacej sa frekvencii oscilácie pri konštantnej amplitúde deformácie 0,5 % pre agarózový hydrogél 0,75 %

Avšak z grafov na Obr. 42 a Obr. 43 je vidieť, že hodnota komplexného modulu G^* v závislosti na zmene frekvencie oscilácie je najvyššia po 9 dňoch pre obe vybrané hmotnostné koncentrácie agarózy. Je to preto, lebo vzorky do 9 dňa stále nemuseli byť v termodynamicknej rovnováhe. S rastúcim časom sa vytvára hustejšia sieť a gél je potom pevnejší. Takže v 9 dni sa tvorba siete a pevnosť gélu ustáli, preto sú hodnoty komplexného modulu najvyššie po 9 dňoch od prípravy vzoriek. Z grafov tiež vyplýva, že po 14 a 22 dňoch od prípravy vzoriek dochádza k zmene mechanických vlastností vzoriek. Hodnota komplexného modulu G^* začína klesať. Gély začínajú mierne degradovať a zhoršujú sa ich

elastické vlastnosti. Sieťová štruktúra gélu sa začne časom zmršťovať a časť pôvodnej kvapaliny z gélu vyteká (tzv. synerézia). To vysvetľuje aj klesanie koncentrácie prechádzajúceho farbiva z hydrogélvej matrice do prostredia deionizovanej vody s časom, ktoré začalo po 14 dňoch od prípravy vzoriek, ako je uvedené v kapitole 5.1.2. Pre prehľadnosť grafov je posunutý rozsah na ose y od 100 Pa.



Obr. 42: Pre prehľadnosť grafu bola vynesená závislosť komplexného modulu G^* na zmene frekvencie oscilácie pri konštantnej amplitúde deformácie 0,5 % pre agarózový hydrogél o hmotnostnej koncentrácii 1 %,



Obr. 43: Závislosť komplexného modulu G^* na zmene frekvencie oscilácie pri konštantnej amplitúde deformácie 0,5 % pre agarózový hydrogél o hmotnostnej koncentrácii 0,75 %

6 ZÁVER

Diplomová práca je zameraná na prípravu agarózových hydrogélů s micelárnymi doménami s ohľadom na ich využitie v cieľenej distribúcii liečiv ako nosiče hydrofóbných látok. Cieľom práce bolo aj spracovanie literárnej rešerše na tému príprava a využití hydrogélů obsahujúcich micely tenzidov. Z rešerše je zrejmé, že ako jeden z vhodných kandidátov pre prípravu hydrogélůvých matric sa javí agaróza. Jej veľkou výhodou je biokompatibilita a biodegradabilita. Za zástupcu tenzidu bol zvolený katiónový Septonex. Použitý solutant bolo hydrofóbné farbivo Sudán III, ktorý simuluje bežné nerozpustné nepolárne liečivo, takže slúžil ako modelová molekula.

Hydrofóbné farbivo bolo najprv rozpustené pomocou micel vytvorených z tenzidu a tento micelárny vodný roztok s rozpusteným farbivom bol potom použitý k príprave agarózového hydrogélů. Štúdium uvoľňovania hydrofóbného farbiva bolo vykonávané z matrice agarózových hydrogélů do prostredia deionizovanej vody alebo fyziologického roztoku. Zvolená metóda UV-VIS spektrometrie sa ukázala byť vhodnou metódou pre sledovanie postupného uvoľňovania farbiva z gélů v čase. Formulácia hydrogélů s použitím farbiva solubilizovaného pomocou micel umožňuje získať systém uvoľňovania, kde sú molekuly liečiva zapuzdrované do micel a micely sú rozptýlené v sieti gélů. Postupné uvoľňovanie farbiva bolo pomocou UV-VIS spektrofotometrie sledované 22 dní, kedy do 9. dňa dochádzalo k zvyšovaniu uvoľnenej koncentrácie farbiva, lebo agarózový hydrogél zvýšil zadržovanie farbiva. Po 14 dňoch došlo ku klesaniu koncentracii uvoľňujúceho sa farbiva do prostredia deionizovanej vody, príčina bola objasnená pomocou metódy reológie v kapitole 5.2.2, kde bolo sledované starnutie agarózových hydrogélů v čase. Najprv bol urobený deformačný test, podľa ktorého bola vybraná vhodná amplitúda deformácie (ležiaca v LVO) pre ďalšie oscilačné testy. Z výsledkov vyplýva, že dochádzalo k zvyšovaniu hodnôt komplexných modulov G^* v závislosti na zmene frekvencie oscilácie v čase až po 9 dňoch od prípravy vzoriek. Dôvodom je, že tvorba gélů a pevnosť siete sa ustálila až v 9 dni. Po 14 a 22 dňoch sa hodnoty komplexných modulov znížili, takže dochádza k miernej degradácii gélů. Takže pokles solubilizovaného množstva farbiva môže súvisieť so synerezou, ktorá prebieha so starnutím gélů. Štúdium uvoľňovania farbiva v micelách bolo tiež sledované z matrice agarózových hydrogelov do prostredia fyziologického roztoku kedy dochádzalo k zvyšovaniu koncentracii uvoľneného farbiva so zvyšujúcim sa časom až do ustálenia hodnôt. Po 9 dňoch došlo k ustáleniu a hodnoty koncentrácie uvoľneného Sudánu III boli ďalej konštantné. Rovnako tomu bolo aj pri agarózových gélůch vytvorených z micelárneho roztoku Septonexu v prostredí fyziologického roztoku. Zvolené farbivo Sudánu III sa uvoľňovalo taktiež do fyziologického roztoku. Príčinou je, že soľ podporila tvorbu micel, takže v prostredí fyziologického roztoku sa vytvorilo viac micel, ktoré rozpúšťali farbivo. Pri prechodu micel so zapuzdrovaným farbivom do prostredia fyziologického roztoku sa ešte viac podporila tvorba micel, takže sa rozpustilo najviac farbiva Sudánu III: Z výsledkov tiež vyplýva, že s rastúcou koncentraciou agarózy klesá množstvo prejdeného rozpusteného farbiva. Je to preto, lebo pri najvyššej zvolenej hmotnostnej koncentracii agarózy 1 % je

vytvorená gélová sieť taká pevná a tuhá, že agarózový hydrogél zvyšuje zadržiavanie rozpusteného farbiva s micelami a vytvorená hustá sieť im viac bráni k prechodu z gélu.

Pre porovnanie a charakteristiku mechanických vlastností vzoriek gélov na báze agaróza-Septonex v prostredí deionizovanej vody a fyziologického roztoku s použitím len čistej agarózy v prostrediach deionizovanej vody a fyziologického roztoku boli vybrané dve limitné hmotnostné koncentrácie agarózy 0,01 % a 1 %. Hlavným cieľom bolo teda zistiť, ako sa prídavok tenzidu prejaví na výsledných reologických charakteristikách. Prvým vykonaným testom bol opäť test deformačný, z ktorého bola zistená konštantná hodnota amplitúdy deformácie ležiaca v LVO: Výsledky merania ukazovali, že absolútne hodnoty modulov pri použití hmotnostnej koncentrácie agarózy 1 % boli posunuté o kúsok nižšie so Septonexom v porovnaní so vzorkami bez Septonexu. Čo by nasvedčovalo tomu, že čistá agaróza bez prídavku tenzidu je rigidnejšia štruktúra. Avšak zásadné rozdiely tam neboli, lebo oblasť LVO bola rovnaká pre vzorky so Septonexom aj bez neho. Následný frekvenčný test však nepotvrdil, že prídavok Septonexu spôsobuje zmenu mechanických vlastností vzoriek ani v jednom z disperzných prostredí. Hodnoty modulov so Septonexom aj bez neho sú skoro rovnaké a krásne na seba v grafoch sadli. Takže zo získaných výsledkov môžeme vyvodiť, že prídavok Septonexu do agarózových gélov nemá vplyv na proces gelácie.

Z grafov tiež vyplýva, že aj pri vybranej hmotnostnej koncentrácii agarózy 0,01 % bol elastický modul G' stále vyšší než modul viskózný G'' . Takže aj pri veľmi nízkej koncentrácii agarózy sa jedná o látku elastického charakteru. Avšak u gélov s hmotnostnou koncentraciou agarózy 1 % sa vytvorí hustejšia vnútorná sieť a gél je pevnejší, preto je hodnota elastického modulu G' skoro o rád vyššie ako modul viskózný G'' . Všetky vzorky gélov vykazovali viskoelastické chovanie.

Záverom tejto práce vyplynula základná charakteristika hydrogélv na báze agaróza-Septonex. Solubilizácia farbiva pomocou micel a následne použitie tohto systému k príprave agarózových hydrogélv sa javí ako vhodný systém pre následné využitie ako potenciálnych nosičových systémov s postupným uvoľňovaním liečiva. Vysoko porézna štruktúra siete gélu umožňuje ukladanie liečiva do matrix gélu. Výhoda hydrogélv spočíva tiež v tom, že sa dá pripraviť materiál presne definovaných vlastností. Záverom sa dá konštatovať, že zadané ciele diplomovej práce boli splnené. Práca poskytla prehľad o štúdiu uvoľňovania farbiva zapuzdrovaného v micelách z matrice agarózových hydrogélv, o vplyvu prídavku tenzidu na tvorbu gélov a o vplyvu starnutia gélov na solubilizačné vlastnosti. Zároveň sa prevedením základnej charakteristiky otvárajú dvere ďalším experimentom, ich hlavným cieľom bude prehĺbenie znalostí týchto látok.

7 ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

- [1] DOUROUMIS, Dennis a Alfred FAHR. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. Chichester, West Sussex: John Wiley, 2012, xxv, 600 s. ISBN 978-0-470-71197-2.
- [2] HRUBÝ, M., KUČKA, J., KOZEMPEL, J., LEBEDA, O.: Cílené polymerní nosiče léčiv v terapii nádorových onemocnění. Chemické listy, 2006, roč. 100, s. 10–16.
- [3] <http://vydavatelstvi.vscht.cz>. Vydavatelství VŠCHT [online]. cit. [2017-03-29]. Dostupné z: http://147.33.74.135/knihy/uid_es-001/hesla/disperzni_system.html
- [4] POUCHLÝ, Julius. Fyzikální chemie makromolekulárních a koloidních soustav. 2. vyd. Praha: VŠCHT, 2001, 198 s. ISBN 80-708-0422-X.
- [5] NOVÁK, J., P.: Fyzikální chemie II. VŠCHT v Praze, 2001, ISBN 80-7080-436-x.
- [6] ATKINS, P. a J. DE PAULA. Fyzikální chemie. 1st ed. Praha: Vydavatelství VŠCHT, c2013. ISBN 978-80-7080-830-6.
- [7] BARTOVSKÁ, L., ŠIŠKOVÁ, M.: Fyzikální chemie povrchu a koloidních soustav, 4. vyd. Praha: VŠCHT Praha, 2005, ISBN 80-7080-475-0.
- [8] KRÍTEK, T., COUFAL, P., BOSÁKOVÁ, Z., TESAŘOVÁ, E., SOBOTNÍKOVÁ-SUCHÁNKOVÁ, J.: Fyzikální gely v kapilární gelové elektroforéze a jejich uplatnění v analýze bílkovin. Chemické listy, 2009, č. 103, s. 130–135.
- [9] <http://vydavatelstvi.vscht.cz>. Vydavatelství VŠCHT [online]. cit. [2017-03-29]. Dostupné z: http://147.33.74.135/knihy/uid_es-001/hesla/reopexie.html.
- [10] BARTOVSKÁ, L., ŠIŠKOVÁ, M.: Co je co v povrchové koloidní chemii. Praha VŠCHT, 2005. [online]. [cit. 2017-03-04]. Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/.
- [11] FEARS, M. A. a kol.: Syneresis and rheology of weak colloidal particle gels. Colloids Surf., A, 2006, vol. 288, no. 1 – 3, pp. 170-179.
- [12] Termoreverzibilní gel. In: Vydavatelství VŠCHT Praha [online]. 2005 [cit. 2017-04-29]. Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/synereze.html.
- [13] HOFFMAN, A. S.: Hydrogels for biomedical applications. Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, roč. 54, č. 1, s. 3–12.
- [14] ROSIAK, J.M., YOSHII, F.: Hydrogels and their medical applications. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 1999, roč. 151, č. 1–4, s. 56–64.
- [15] SLAUGHTER, B. V., KHURSHID, S. S., FISHER, O. Z., KHADEMHOSEINI, A., PEPPAS, N. A.: Hydrogels in Regenerative Medicine. Advanced Materials, 2009, roč. 21, č. 32–33, s. 3307–3329.
- [16] NOVÁK, Josef. Fyzikální chemie bakalářský a magisterský kurz [online]. Vyd. 1. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2008, s. 264-506. [cit. 2017-03-08]. ISBN 978-80-7080-675-3. Dostupné z: <http://old.vscht.cz/fch/cz/pomucky/FCH4Mgr.pdf>.
- [17] SCHERER, George W. Structure and properties of gels. Cement and Concrete Research. 1999, vol. 29, issue 8, s. 1149-1157. DOI: 10.1016/S0008-8846(99)00003-4. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0008884699000034>.

- [18] OKAY, O. General properties of Hydrogels. Hydrogel Sensors and Actuators, Springer Series on Chemical sensors and Biosensors, 2009, roč. 6, s. 1–14.
- [19] GULREZ S. K. H., AL-ASSAF S.: Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications, Wrexham United Kingdom, Glyndwr University, 2011.
- [20] PEPPAS, N. A., B. V. SLAUGHTER, M. A. KANZELBERG. 9.20 Hydrogels. Polymer Science: A Comprehensive Reference. [online]. 2012, vol. 9, s. 385-395, [cit. 2017-03-29]. ISBN 9780080878621. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444533494002260>.
- [21] BENEŠ, M., J. KAHOVEC, B. MEISSNER, J. RODA, J. VOHLÍDAL. Slovník základních pojmů vztahujících se k polymerům. Chemické listy [online]. 2004, vol. 94, s.411, [cit. 2017-03-29]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2004_07_nom.pdf.
- [22] TSAO C.T., CHANG C.H., LIN Y.V., WU M.F, WANG J.L., HAN J.L., HSIEH K.H.: Antibacterial Activity and Biocompatibility of a Chitosan- γ -poly(glutamic acid) Polyelectrolyte Complex Hydrogel, [online]. 2012, [citováno 2017-02-03], Journal homepage, dostupné online: <http://elsevier.com/locate/carres>.
- [23] SEON J.K., KI J.L., SUN I.K.: Swelling Behavior of Polyelectrolyte Complex Hydrogels Composed of Chitosan and Hyaluronic Acid, [online]. 2004, [citováno 2017-03-19], Journal of Applied Polymer Science, dostupné online: <http://interscience.wiley.com>
- [24] ZAINO C., ZAMBITO Y., MOLLICA G., GEPII M., SERAFINI M.F., CARELLI V.: A Novel Polyelectrolyte Complex (PEC) Hydrogel for Controlled Drug Delivery to the Distal Intestin, The Open Drug Delivery Journal, 2007, volume 1, pp. 68-75, Department of Bioorganic chemistry and Biopharmaceutics, University of Pisa, Italy
- [25] HOLMBERG K., JONSSON B., KRONBERG B., LANDMAN B.: Surfactants and Polymers In Aqueous Solution, 2003, pp. 277-288, ISBN: 0-471-49883-1
- [26] RENN, Donald. Agar and agarose: indispensable partners in biotechnology. Industrial and Engineering Chemistry Product Research and Development. 1984, vol. 23, no. 1, pp. 17-21. ISSN 0196-4321.
- [27] SAMBROOK, J. a D. RUSSELL. Molecular cloning: a laboratory manual. 3rd. ed. New York: Cold spring harbor laboratory press, c2001. ISBN 978-0-87969577-4.
- [28] MORRIS, Edwin, Katsuyoshi NISHINARI a Marguerite RINAUDO. Gelation of gellan – a review. Food Hydrocolloids. 2012, vol. 28, no. 2, pp. 373-411. ISSN 0268-005X.
- [29] Life Technologies Corporation [online]. 2013. Dostupné z: <http://www.lifetechnologies.com/>.
- [30] STELLWAGEN, John a Nancy STELLWAGEN. Internal structure of the agarose gel matrix. The Journal of Physical Chemistry. 1995, vol. 99, no. 12, pp. 4247-4251. ISSN 1089-5639.
- [31] SUKOVÁ, I.: Agar a jeho použití. [online]. Článek: 88922. 9. 3. 2009. [citováno 2017-02-19]. Dostupné z: <http://www.agronavigator.cz/>.

- [32] GRIESS, Gary, Kenneth GUISELEY a Philip SERWER. The relationship of agarose gel structure to the sieving of spheres during agarose gel electrophoresis. *Biophysical Journal*. 1993, vol. 65, no. 1, pp. 138-148. ISSN 0006-3495.
- [33] FUJII, T. Scaling analysis on elasticity of agarose gel near the sol–gel transition temperature. *Food Hydrocolloids* [online]. 2000, vol. 14, issue 4, s. 359-363. DOI: 10.1016/S0268-005X(00)00012-6.
- [34] PUÉRTOLAS, José, José VADILLO, Sandra SÁMCHEZ-SALCEDO, Antonio NIETO, Enrique GÓMEZ-BARRENA a María VALLET-REGÍ. Compression behaviour of biphasic calcium phosphate and biphasic calcium phosphate-agarose scaffolds for bone regeneration. *Acta Biomaterialia*. 2011, vol. 7, no. 2, pp. 841-847. ISSN 1742-7061.
- [35] BHAT Sumrita a Ashok KUMAR. Cell proliferation on three-dimensional chitosanagarose-gelatin cryogel scaffolds for tissue engineering applications. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2012, vol. 114, no. 6, pp. 663-670. ISSN 1389-1723.
- [36] GAO, Mingyong, Paul LU, Bridget BEDNARK, Dan LYNAM, James CONNER a Jeff SAKAMOTO. Templated agarose scaffolds for the support of motor axon regeneration into sites of complete spinal cord transection. *Biomaterials*. 2013, vol. 34, no. 5, pp. 1529-1536. ISSN 0142-9612.
- [37] STOKOLS, Shula, Jeff SAKAMOTO, Chris BRECKON, Todd HOLT, James WEISS a Mark H. TUSZYNSKI. Templated Agarose Scaffolds Support Linear Axonal Regeneration. *Tissue Engineering* [online]. 2006, vol. 12, issue 10, s. 2777-2787. DOI: 10.1089/ten.2006.12.2777.
- [38] SEDLÁČEK, Petr, Jiří SMILEK a Martina KLUČÁKOVÁ. How the interactions with humic acids affect the mobility of ionic dyes in hydrogels – Results from diffusion cells. *Reactive and Functional Polymers* [online]. 2013, vol. 73, issue 11, s. 1500-1509. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2013.07.008.
- [39] ZÁRUBA L., DORNÍKOVÁ G., ŠKODA J.: Tenzidy? Tenzidy! (modifikace léčebné vložky a výplachu v endodoncii), [online]. 2007, [citováno: 2017-02-10]. dostupné online: www.ladislavzaruba.eu/files/tenzidy.pdf
- [40] HOLMBERG, Krister. *Surfactants and polymers in aqueous solution*. 2nd ed. /. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, c2003. ISBN 0-471-49883-1.
- [41] AKTINS, P., DE PAULA, J.: *Atkins' physical chemistry*. 7th edition, Oxford University Press, 2002. Micelle formation, s 755. ISBN 0-19-879285-9.
- [42] ŠČUKIN, E. *Koloidní chemie*. 1. vyd. Praha: Academia, 1990, 484 s. ISBN 80-200-02596.
- [43] Lisofosfolípidos y digestibilidad de las grasas [online]. 2013 [cit. 2015-04-26]. Dostupné z: <http://agrinews.es/2013/08/27/lisofosfolipidos-y-digestibilidad-de-las-grasas/#prettyPhoto>
- [44] Obrácená micela inverted (reverse) micelle [online]. 2012 [cit. 2017-02-06]. Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/obracena_micela.html

- [45] KVÍTEK, L., PANÁČEK, A.: Základy koloidní chemie, 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2007, ISBN 978-80-244-1669-4.
- [46] Surfactant micelle characterization using dynamic light scattering. Malvern.com [online], 2006 [cit. 2017-02-06], <http://quimica.udea.edu.co/~coloides/Anexo1.pdf>.
- [47] ZNAMENÁČEK, J.; JIRÁT, J.; NIČ, M.: Co je co v povrchové a koloidní chemii [online]. 1.0. 2005 [cit. 2017-03-15]. Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/kriticka_micelarni_koncentrace.html
- [48] Micela (asociativní) micelle [online]. 2012 [cit. 2017-02-07]. Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/micela_-asociativni-.html
- [49] STRNADOVÁ, H., KVÍTEK, L.: Vliv pufru na tvorbu micel vybraných povrchově aktivních látek. Chemické listy, 2009, 315–319.
- [50] Solubilizace solubilization [online]. 2012 [cit. 2017-02-07]. Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/solubilizace.html
- [51] Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek technologickými postupy usnadňujícími jejich rozpouštění [online]. 2011 [cit. 2017-02-07]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011_01_34-40.pdf
- [52] MAYERS D.: Surfactant Science And Technology, United States of America, 2006, ISBN: 13 978-0-471-68024-6, pp. 191-205
- [53] ROSEN M. J., KUNJAPPU J.T.: Surfactants and interfacial phenomena, 4. vyd., New Jersey, 2012, ISBN 978-0- 470-54194-4.
- [54] OKÁČOVÁ L., VETCHÝ D., FRANC A., RABIŠKOVÁ M.: Zvýšení biodostupnosti těžce rozpustných léčivých látek technologickými postupy usnadňujícími jejich rozpouštění, Chemické listy 105, 2011, s. 34-40, 2011, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
- [55] CIMALOVÁ, Jana. *Ionokomplexy hyaluronanu*. Brno, 2013. Vysoké učení technické v Brně. Vedoucí práce Prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
- [56] ChemSpider: Search and share chemistry [online]. Royal Society of Chemistry, 2015 [cit. 2017-02-25]. Dostupné z: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.141396.html?rid=108dba47-60b3-454c-96df-7713166a82cc>
- [57] STEFEE, J.F. Rheological Methods in Food Process Engineering. USA : Freeman Press, 1996. 418 s. ISBN 0963203614.
- [58] SEDLÁČEK, Petr. Reologie gelů: Stručný přehled. Brno, 2007. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická.
- [59] Ft.utb.cz: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. [online]. [cit. 2017-03-26]. Dostupné z: http://web.ft.utb.cz/cs/docs/M_en_tokov_ch_vlastnost_r_zn_ch_druh_potravin_sk_ch_a_kosmetick_ch_v_robk_pdf.
- [60] VONDRÁČEK, P. a kol.: Metody studia a charakterizace struktury polymerů. VŠCHT, Praha, 1991.
- [61] Nenewtonské kapaliny [online]. s. 36–48, [cit. 2017–03–16]. Dostupné z: <http://www.kme.zcu.cz/granty/biofrvs/pdf/4-01FRVS-03.pdf>

- [62] PEKAŘ, M., M. KLUČÁKOVÁ, M. VESELÝ a M. ČEPAN. Fyzikální chemie a fotochemie. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická. 2003. ISBN: 80214-2470-2.
- [63] JANALÍK, J.: Viskozita tekutin a její měření. 2010, VŠBTU, fakulta strojní Ostrava
- [64] SOPOUŠEK, Jiří. Základy reologie a reometrie kapalin [online]. Brno: Masarykova univerzita, 2007, [cit. 2017-03-19]. Dostupné z: http://is.muni.cz/el/1431/jaro2007/V5760/um/2457585/2457594/Reologie_a_reometrie_kapalin.pdf
- [65] SCHRAMM, G. A Practical Approach to Rheology and Rheometry. Německo: Gebrueder GmbH. 1994, 290 s.
- [66] VELCER, T. Hyaluronanové hydrogely na bázi CTAT. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2016. 102 s. Vedoucí diplomové práce prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc..
- [67] CHEN, D. T. N., WEN, Q., JANMEY, P. A., CROCKER, J. C., YODH, A. G.: Rheology of Soft Materials. Matter Physics, 2010, vol. 1, p. 301–32.
- [68] MEZGER, T. G. The Rheology Handbook: for users of rotational and oscillatory rheometers. 3rd rev. ed. Hanover [Germany]: Vincentz Network, 2011. ISBN 978-386630-864-0.
- [69] BARNES, H. A., HUTTON a Kenneth WALTERS: An Introduction to Rheology. Elsevier, 1989
- [70] DOJČANSKÝ, Ján a Jaroslav LONGAUER. Chemické inžinierstvo II: difúzne procesy, prestup látky, absorpcia, adsorpcia, destilácia a rektifikácia, extrakcia, úprava vzduchu a chladenie vody, sušenie, kryštalizácia, membránové procesy. 1. vyd. Bratislava: Malé Centrum, 2000, 392 s. ISBN 80- 967-0648-9.
- [71] Wikipedie CZ: Difúze. [online]. Poslední editace 20. 1. 2010. [citováno 2017-03-18]. Dostupné z: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Difuze>>.
- [72] ATKINS, Peter a Julio de PAULA. Atkins` physical chemistry. 8th ed. Oxford: Oxford University Press, 2006, 1064 s. ISBN 01-987-0072-5.
- [73] MASARO, Laurent a Xiaoxia ZHU. Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids. Progress in Polymer Science. 1999, vol. 24, no. 5, pp. 731-775. ISSN 0079-6700.
- [74] SEDLÁČEK, Petr. Hydrogely huminových kyselin - experimentální i aplikační forma. Brno, 2009. Dizertační práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická. Vedoucí práce Ing. Martina Klučáková, Ph.D.
- [75] KLOUDA P.: Moderní analytické metody, 2013, nakladatelství Pavel Klouda, ISBN: 8086369-07-2
- [76] OPEKAR F. a kolektiv: Základní analytická chemie, 2007, Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum, ISBN: 978-80-246-0553-1
- [77] HOARE, T., R., KOHANE, D., S.: Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. Polymer. [online]. 2008, č. 49, s. 1993–2007, [cit. 2017-01-04]. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com>

- [78] NUO WANG, Nuo. A novel approach to stabilization of protein drugs in poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres using agarose hydrogel. *International Journal of Pharmaceutics*. 1997, 1997(166), 1–14.
- [79] LIU, Jianhong. SDS-aided immobilization and controlled release of camptothecin from agarose hydrogel. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005, 2005(25), 237-244.
- [80] BAJAJ, G., KIM, M. R., MOHAMMED, S. I., YEO, Y.: Hyaluronic acid-based hydrogel for regional delivery of paclitaxel to intraperitoneal tumors. *Journal of Controlled Release*, 2012, roč. 158, č. 3, s. 368–392.
- [81] MINABERRY, Y., CHIAPPETTA, D. A., SOSNIK, A., JOBBAGY, M.: Micro/nanostructured Hyaluronic acid matrices with tuned swelling and drug release properties. *Biomacromolecules*, 2013, č. 14, s. 1–9.
- [82] WENG, Lihui, Songmiao LIANG, Lina ZHANG, Xianmin ZHANG a Jian XU. Transport of glucose and poly(ethylene glycol)s in agarose gels studied by the refractive index method. *Macromolecules*. 2005, vol. 38, no. 12, pp. 5236-5242. ISSN 0024-9297.
- [83] SREEJITH, L., NAIR, S.M., GEORGE, J.: Biopolymer Surfactant Interactions. *Biopolymers*, vol. 22, pp. 439-448.
- [84] MACÍAS, E. R., BAUTISTA, F. PERÉZ-LOPÉZ, J. H., SCHULZ, P. C., GRADZIELSKI, M.m MANERO, O., PUIQ, J. E.: Effect of ionic strength on rheological behavior of polymerlike cetyltrimethylammonium tosylate micellar solutions. *Soft Matter*, 2011, roč. 7, s. 2094–2102.
- [85] GODDARD, E. D., LEUNG, P. S., PADMANABHAN, K. P. A.: Novel gelling structures based on polymer/surfactant systems. *J. Soc.Cosmet. Chem.* 1991, č. 42, s. 19–34
- [86] Wikipedia: Agaróza. [online]. [cit. 2017-04-21]. Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Agar%C3%B3za>

8 ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK A SYMBOLOV

8.1 Použité skratky

Skratka	Význam skratky
AG	Agaróza
CMC	Kritická micelárna koncentrácia
UV-VIS	Ultrafialová a viditeľná oblasť elektromagnetického žiarenia
SDS	Dodecylsulfát sodný
CPT	Kamptothecin
PLGA	Kopolymer kyseliny DL-mliečnej a kyseliny glykolovej
CTAT	Cetyltrimetylamonium chlorid
CTAB	Cetyltrimetylamonium bromid
NaCl	Chlorid sodný

8.2 Použité symboly

Symbol	Význam
A	Plocha
M_r	Relatívna molekulová hmotnosť
δ	Stratový uhol
ε	Molárny absorpčný koeficient
F	Sila
G'	Elastický (pamäťový) modul
G''	Viskózný (stratový) modul
G^*	Komplexný modul
η	Dynamická viskozita